FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967 N°

THESE

672

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALLANEAU CLAUDE MICHEL

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 2 Mai 1934 à PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES TENTATIVES THERAPEUTIQUES DANS L'ALYMPHOCYTOSE CONGENITALE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

ROGER VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS XIVe

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ALLANEAU CLAUDE MICHEL

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS

Né le 2 Mai 1934 à PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES TENTATIVES THERAPEUTIQUES DANS L'ALYMPHOCYTOSE CONGENITALE

PRÉSIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

ROGER VEZIN – 48, rue de la Santé – PARIS XIV°

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR. . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR. . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Gl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	WOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM		MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

A MA GRAND'MERE,

A MES PARENTS,

Je leur dois tout.

A MA FEMME, qui, par son affection et son aide morale,
m'a toujours soutenu et encouragé.

A MES ENFANTS,

A MES BEAUX-PARENTS,

à qui je dois beaucoup,
en témoignage de mon affection.

A MA FAMILLE,

A MES COLLEGUES D'INTERNAT.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544305_0024

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur Julien M A R I E

Professeur de la Chaire de Pédiatrie
sociale clinique

à la Faculté de Médecine de PARIS,

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital des Enfants Malades ,

Commandeur de la Légion d'Honneur,
Médaille de la Santé Publique

En hommage respectueux

pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse et en témoignage d'admiration et de profonde reconnaissance pour son enseignement et pour sa bienveillance.

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur Agrégé André HENNEQUET

Médecin des Hôpitaux

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

En témoignage de reconnaissance

pour l'enseignement qu'il m'a prodigué et pour l'honneur qu'il m'a fait en me confiant ce travail, qu'il a inspiré et dirigé.

A Monsieur le Professeur Pierre S O U L I E

Professeur de Clinique Cardiologique à la Faculté de Médecine de PARIS,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur ,

En témoignage de respect et de gratitude

pour l'intérêt qu'il a bien voulu me porter .

A Monsieur le Professeur Raymond M A N D E ,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de PARIS

Médecin des Hôpitaux,

Chef de Service à l'Hôpital HEROLD

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médaille de la Santé Publique

Puisse-t-il trouver ici l'expression de mon admiration
et de ma gratitude pour sa bienveillance
lors de mes débuts en pédiatrie.

A Monsieur le Professeur Henri PEQUIGNOT,

Professeur de la Chaire de Pathologie Médicale à
la Faculté de Médecine de PARIS,

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital COCHIN

En témoignage de profonde reconnaissance
pour les miens,
et de respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Philippe SERINGE

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à l'Hôpital des Enfants Malades

En témoignage de gratitude

pour avoir accepté ma collaboration

à venir.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Internat :

- Monsieur le Docteur Michel ALBEAUX - FERNET
- Monsieur le Professeur Raymond BASTIN
- Monsieur le Docteur Alain GERBAUX
- Monsieur le Docteur Pierre de GRACIANSKY

Externat :

- Monsieur le Professeur Georges BROUET,
  Doyen de la Faculté de Médecine de PARIS,
- Monsieur le Professeur Léon MICHAUX,
- Monsieur le Professeur Paul MOULONGUET,
- Monsieur le Docteur Jean SALLET,
- Monsieur le Docteur Jean VIGNALOU

En hommage respectueux et en témoignage
de profonde reconnaissance
pour l'enseignement que j'ai recueilli
auprès d'eux.

A mon Maître dans les Hôpitaux privés de PARIS :

Monsieur le Docteur Michel BONDUELLE

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS ,

Médecin de l'Hôpital Saint Joseph

Chef du Service de Neuro-Psychiatrie,

Croix de Guerre,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

En témoignage de gratitude pour l'année féconde
que j'ai passée dans son Service.

En témoignage de reconnaissance,

A mes Maîtres dans les différents Services :

Monsieur le Professeur Agrégé Jean ACAR,

Monsieur le Professeur Agrégé Jean-Louis BEAUMONT,

Monsieur le Docteur Pierre BOUYGUES,

Monsieur le Docteur Jean-Louis CORBIN,

Monsieur le Docteur Claude LAPRESLE,

Monsieur le Professeur Agrégé Bernard LEVEQUE,

Monsieur le Docteur François VERLIAC.

INTRODUCTION

et

PLAN

Deux garçons de la même famille sont atteints successivement, en 1965 et 1967, de Lymphocytophtisie essentielle ou Alymphocytose congénitale.

A l'instar d'essais malheureux de restauration des compétences immunitaires déjà effectués chez de tels enfants, et sur les données très empiriques de l'expérimentation animale, ces deux nourrissons font l'objet d'une tentative thérapeutique.

La réussite de celle-ci, chez l'animal de laboratoire, est conditionnée par sa précocité d'application. En l'occurrence, la notion d'Alymphocytose chez un frère aîné décédé en 1964 permet d'établir le diagnostic très rapidement chez notre premier malade, à la naissance chez le second, et ainsi de remplir cette condition qui apparaît comme un atout majeur.

Malgré deux techniques différentes, ce sera un échec rapidement consommé.

Ces deux observations suggèrent un bilan des tentatives thérapeutiques à visée étiologique dans l'Alymphocytose Congénitale.

Nous suivrons le plan suivant :

PLAN

PREMIERE PARTIE

- OBSERVATIONS PERSONNELLES. -

DEUXIEME PARTIE

- ASPECTS EVOLUTIFS DE L'ALYMPHOCYTOSE -

A.- INTRODUCTION : Genèse du Concept de l'Alymphocytose.

B.- ETUDE CLINIQUE HEMATOLOGIQUE, IMMUNOLOGIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE 45 OBSERVATIONS :

I.- ETUDE ANALYTIQUE :

A.- Exposé des observations :

A symptomatologie typique traitées et non traitées

A symptomatologie atypique

Avec vaccine extensive ou Bécégite mortelle.

B.- Analyse :

a.- Clinique : Circonstances générales de survenue.
Modes de début
Evolution clinique
Evolution chronologique.

b.- Biologique :
Hémogrammes
Examens immunologiques du sérum
Tests immunologiques cutanés et cellulaires.

c.- Anatomo-pathologique.

d.- Bilan des thérapeutiques symptomatiques.

II.- ESSAI DE SYNTHESE :

A.- Confrontation des données cliniques, biologiques et anatomiques : Résultats.

B.- Place Nosologique du Syndrome :

- Le Syndrome d'Alymphocytose
- Les autres syndromes d'Agammaglobulinémies ou de Dysglobulinémies congénitales.
- Introduction à l'expérimentation animale.

TROISIEME PARTIE

- LE ROLE DU THYMUS : EXPERIMENTATION ANIMALE -

I.- ROLE DU THYMUS EN IMMUNOLOGIE :

A.- Introduction : Découverte de son rôle.

B.- La thymectomie chez l'animal nouveau-né.

C.- Restauration des fonctions immunitaires chez l'animal thymectomisé.

II.- LA CELLULE PNEUMOLOGIQUEMENT COMPETENTE

A.- Sa nature cytologique.

B.- Son comportement dans les processus d'immunisation et de tolérance.

C.- Sa spécificité.

III.- THYMUS ET IMMUNITÉ

A.- Physiologie du petit lymphocyte

B.- Histologie des organes lymphoïdes

C.- Le thymus et la production des cellules immunologiquement compétentes.

IV.- CONCLUSION :

Considérations étiologiques sur le Syndrome de GLANZMANN.

QUATRIEME PARTIE

- ETUDE DES TENTATIVES THERAPEUTIQUES -
- à visée étiologique -

I.- EXPOSÉ SCHEMATIQUE DES TENTATIVES THERAPEUTIQUES A VISÉE ETIOLOGIQUE

A.- Greffes thymiques isolées.

B.- Transfusion isolée de cellules médullaires.

C.- Greffe thymique associée à une transfusion de cellules médullaires.

D.- Transfusion isolée de cellules foetales.

E.- Thérapeutiques complexes.

II.- CONSIDERATIONS SUR LE CHOIX DES TECHNIQUES .

III.- RESULTATS :

Cliniques, hématologiques, pneumologiques,

Anatomo-pathologiques, de durée de survie.

IV.- CONCLUSION.

C O N C L U S I O N S

PREMIERE PARTIE

DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

PREMIERE OBSERVATION

J. MARIE - A. HENNEQUET et Coll.

Publiée dans les Annales de Pédiatrie
(Réf. 136)

DEUXIEME OBSERVATION

J. MARIE et A. HENNEQUET
(Inédite)

PREMIERE OBSERVATION (N° 1)

J. MARIE - A. HENNEQUET - JARLIER - CLOUP

WATCHI - ALLANEAU - 1966 (136)

I.- ANTÉCÉDENTS

A.- PERSONNELS :

L'enfant TER ... Jean-Pierre est né le 24 Janvier 1965 à terme. La grossesse fut normale de même que l'accouchement par les voies naturelles. Aucune thérapeutique ni aucune anesthésie n'ont été administrées à la mère.

Le poids de naissance était de 3750 grammes; le cri fut immédiat. La confirmation d'un ictère physiologique fut rendue difficile par l'existence d'une "rougeur" qui prédominait au visage et fut étiquetée "eczéma".

B.- FAMILIAUX :

C'est le troisième enfant de jeunes parents; le père en bonne santé est un métis franco-vietnamien; la mère est bien portante.

Une soeur aînée, née en 1961, se porte bien.

Par contre, un frère, Philippe, est décédé un an auparavant dans un tableau d'alymphocytose congénitale (Cf. Observ.N°25).

Les deux parents et la soeur présentent une diminution de la A_2 - Globuline sérique, plus accentuée chez la fille.

II.- HISTOIRE DE LA MALADIE (Cf. Tableau N° 1)

A.- DÉBUT DES TROUBLES

A.- DEBUT DES TROUBLES

La mère, rendue très attentive par le décès de son premier garçon, s'inquiète à la constatation, dès les premiers jours, de troubles digestifs. L'enfant, nourri au lait Lemiel d'emblée, prend mal ses biberons, vomit par intermittence, et ses selles sont trop fréquentes et molles. La courbe pondérale reste médiocre, si bien qu'à la sortie de la Clinique, le 4 Février, l'enfant n'a pas repris son poids de naissance : 3650 grammes.

Les troubles dyspeptiques s'aggravent dès le retour à domicile, les selles deviennent franchement diarrhéiques et fétides. Par contre, l' "éruption" a disparu.

Le 5 Février, le Médecin traitant change le régime (Pelargon, Flonac, Synerlac) sans résultats. Le 6, un accès thermique à 39°2 sans lendemain est mis sur le compte de la chaleur ambiante trop élevée. Le 7, la situation se dégradant, un médecin de garde prescrit du plasma de Quinton, du dibromuré d'atropine et du sirop de potassium, une injection quotidienne de Colimycine.

Devant l'échec du régime et du traitement, l'enfant est adressé, le 9 Février 1965 à l'Hôpital des Enfants Malades dans le Service du Professeur JULIEN MARIE, avec le diagnostic de diarrhée profuse et déshydratation aiguë.

B.- HOSPITALISATION

I.- A L'ADMISSION : 9 Février

L'enfant a 16 jours et est manifestement déshydraté.

- L'état général est altéré : Teint gris; cri petit et plaintif ; hypotonie très marquée avec nuque molle; hypothermie à 36.
- Il pèse 3.000 grammes pour une taille de 51 cm. et a donc perdu 20 % de son poids de naissance ; la langue sèche et le pli cutané persiste ; par contre, la fontanelle n'est pas déprimée.
- La succion est faible, et si le signe de MORO persiste au premier temps, par contre, les autres réflexes archaïques ont disparu (grasping, marche automatique et signe du redressement)

Le reste de l'examen est pratiquement négatif :

- Il existe une fine desquamation furfuracée du visage,
- Mais l'auscultation cardio-pulmonaire est normale, l'abdomen est souple ; foie et rate ne sont pas perçus ; la gorge et la cavité buccale sont propres ; les fémorales sont battantes.
- Aucun ganglion n'a pu être perçu.
- L'examen des urines au lit montre : Sucre = 0 ; Acétone = 0 ; Albumine = +

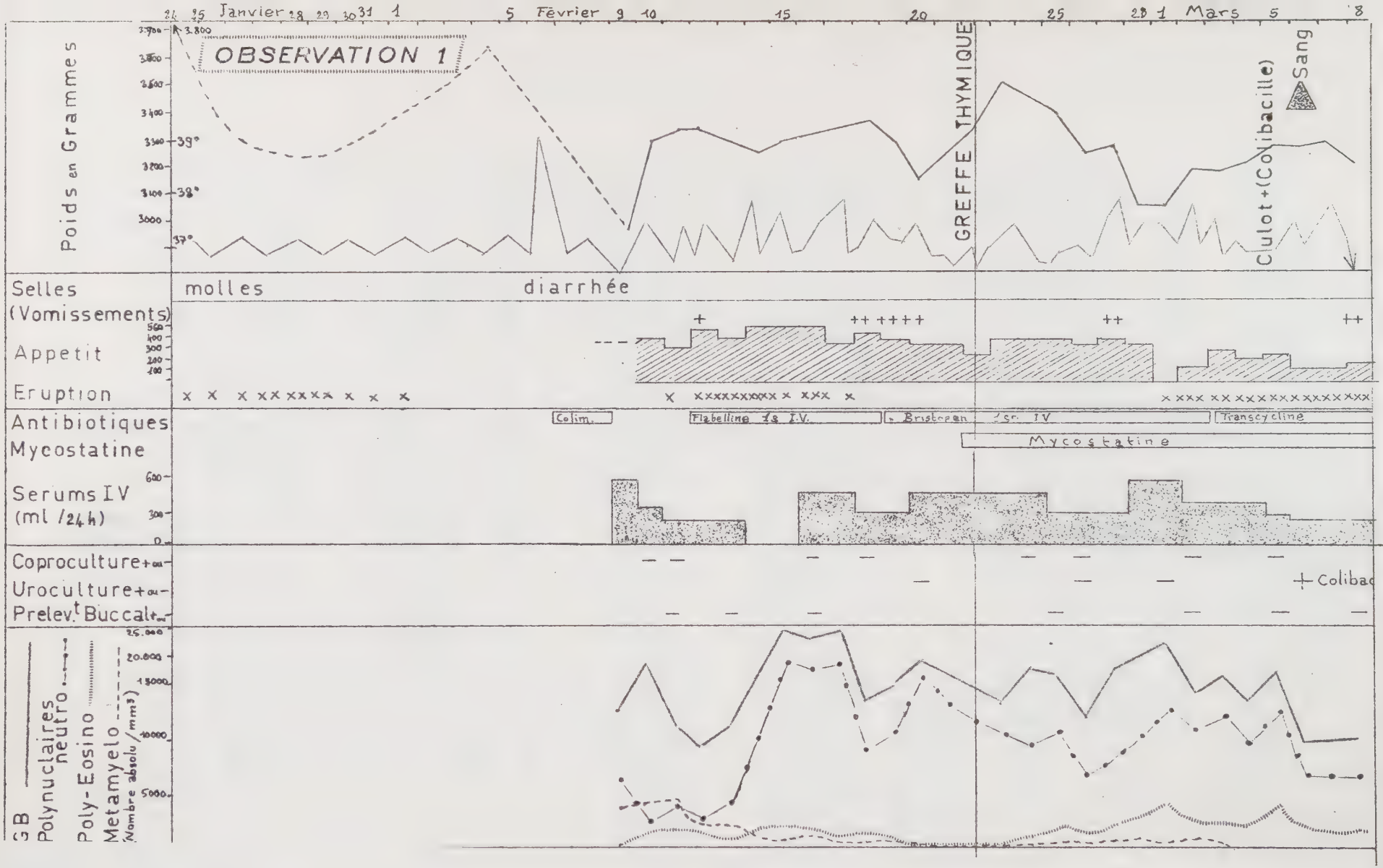
L'absence d'explication évidente à cette deshydratation, qui est l'aboutissement de troubles digestifs apparus dès la naissance et la notion d'alymphocytose chez le frère hospitalisé un an auparavant dans le Service permettent de soulever d'emblée ce diagnostic.

11-2	-	10.800	86	9288	33	3564	15	1620	38	4104		8	864	6	648	0	
12-2	-	9.000	75	6750	29	2610	14	1260	32	2880		14	1260	10	900	Proplasmocytes 1 %	470.000
13-2	-	11.200	64	7168	35	3920	8	896	21	2352		20	2240	16	1792	6 sur 2 lames	
15-2	4.500.000	24.200	91	22022	80	19360	7	1694	4	968		3	726	6	1452	2 sur 1 lame	
16-2	4.400.000	23.200	86	19952	74	17168	7	1624	5	1160		3,5	812	10	2320	rares	
17-2	3.950.000	23.800	85	20230	79	18802	3	714	3	714		2,5	595	12	2856	rares	
18-2	3.620.000	13.400	75	10050	64	8576	8	1072	3	402		5	670	20	2680	rares	
19-2	3.750.000	14.800	79	11692	71	10508	5	740	3	444		7	1036	13	1924	0,5 %	
20-2	4.000.000	18.600	86	15996	84	15624	-		2	372		6	1116	8	1488	1 %	

22-2 C E R F F E T H Y M I Q U E

23-2	3.850.000	13.000	81	10530	78	10140	1	130	1	130		5,5	715	13,5	1755	rares	
24-2	3.620.000	17.200	77	13244	73	9056	4	688	0	0		7	1204	16	2752	rares	
25-2	3.820.000	16.600	72	11952	62	10292	10	1660	0	0		6	996	22	3652	Très rares	
26-2	3.850.000	11.800	67	7906	56,5	6667	9,5	1121	0	0		12,5	1475	20,5	2419	0	
27-2	3.950.000	15.200	70	10640	57	8664	12	1824	1	152		10	1520	20	3040	Très rares	
1-3	4.090.000	22.200	79	17538	57	12654	19	4218	3	666		4	888	17	3774	0	
2-3	3.820.000	13.800	96	13248	78	10764	16	2208	2	276		1	138	3	441	1	
3-3	3.840.000	16.400	93	15252	74	12136	15	2460	4	656		4	656	3	492	Très rares	
4-3	3.900.000	13.200	91	12012	74	9768	17	2244	0	0		6	792	3	396	0	
5-3	3.450.000	17.200	95	16340	72	12384	22	3784	0	0		4	688	1	172	0	
6-3	3.060.000	9.800	90	8820	72	7056	18	1764	0	0		6	588	4	392	1	
8-3	3.720.000	10.000	80	8006	65	6500	15	1500	0	0		16	1600	4	400	0	

OBSERVATION N° 1



Dates 1965	G. R.	G. B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES				Plasmocytes	Plaquet.s
					P. Neutro		P. Eosino		Métamyélo Myélocytes		Lymphocyt.		Monocytes			
			%	Nombre absolu	%	Nombre absolu	%	Nombre absolu	%	Nombre absolu	%	Nombre absolu	%	Nombre absolu		
9-2	5.050.000	12500	82	10000	50	6100	0	0	30	3660						

MYELOGRAMMES

DATES	GRANULOCYTES										Promyélocytes	Myéloblastes	NORMOBLASTES					LEUCOCYTES HYALINS			Mégacaryocytes
		Polynucléaires			Métamiélocyt.			Myélocytes													
	TOTAL	Neutro	Eosino	Baso	Neutro	Baso	Eosino	Neutro	Eosino	Baso			TOTAL	Proérytroblastes	Erythroblastes baso	Erythropolychromes	Erythro orthochromes	TOTAL	Lymphocytes	Plasmocytes	
13-2-65 ILIAQUE Gauche	93%	20	2		46			21	1		2	1	4 %			1	3	3%	3%	rares (plusieurs frottis)	Présents
ILIAQUE Droite	91%	12	1		49		1	23			3	2	4 %			1	3	5 %	5%	Très rares (plusieurs frottis)	Présents
19-2-65 ILIAQUE	80%	8,5		0,5	56		2,5	10	1		0,5	1	14,5%	0,5	2,5	4,5	7	5,5%	2%	3,5 %	

OBSERVATION N° I

Le jour même sont pratiqués :

- un Hémogramme : (Cf tableau des hémogrammes)

G.R. : 5.030.000; G.B. : 12.200 ; Polynucléaires : 82 % ;
Lymphocytes : 3 % ; Monocytes : 15 % ; Plasmocytes : 0.

- une radiographie du thorax :

  - de face : le parenchyme pulmonaire est normal.
    l'ombre cardiaque est normale mais contraste
    avec un pédicule vasculaire très étroit qu'aucune
    opacité ne surmonte.
  - de profil : aucune ombre ne s'intercale entre l'espace rétro-
    sternal et la trachée, dans le médiastin antérieur.

Au total :

la lymphopénie extrême (360 éléments/mm3 en nombre absolu l'absence d'ombre thymique et de tout ganglion périphérique palpable, donnent aux troubles digestifs une toute autre signification ; le diagnostic devient des plus probables, ce que, malheureusement, l'évolution devait confirmer.

Le traitement symptomatique a pour effet de corriger la déshydratation : 600 cm3 de glucosé isotonique associé aux électrolytes. Mais, d'emblée, la perspective d'une greffe de thymus se profile et l'enfant est soustrait au maximum aux infections : isolement dans une chambre indépendante du service d'hospitalisation courante ; atmosphère stérilisée en permanence ; personnel médical et infirmier désigné expressément.

II.- EVOLUTION

- Le 10 Février, l'aspect général est transformé : gain pondéral de 300 g.; température à 37°6 ; diurèse de 100 ml. Si les vomissements ont disparu, par contre les selles (5) sont encore liquides. Le cri est vigoureux, le rythme respiratoire à 50 mouvements/minute ; les réflexes archaïques sont tous présents. Seule tache au tableau : il existe une discrète conjonctivite purulente.

  . Les résultats des examens pratiqués la veille montrent :

  - Albuminurie : 0,52 g./l.
  - Ionogramme sanguin : pH = 7,13 ; R.A. : 8,75 mEq/l.
    cl = 122 mEq/l.; Na = 147 mEq/l.; K = 5,4 mEq/l.
    glycémie = 1,75 g.°/°° (sous perfusion !)
  - Ionogramme urinaire : Cl = 4,3 mEq/24 h. ;
    Na : 2,4 mEq/l.; K : 1,3 mEq/24 h.

. La Ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu, contenant 4,6 éléments, Cl : 136 mEq °/°° ; glucose : 0,85 °/°°

. La Coproculture ne montre ni entérobactériacés pathogènes, ni staphylocoques, ni Candida Albicans ; l'équilibre de la flore intestinale est subnormal : Bacilles Gram négatif : 80 %
Bacilles Gram positif : 20 %

. Sur l'hémogramme, on note une hyperleucocytose à 18.600 éléments, dont 82 % de granulocytes presqu'exclusivement constitués de Métamyélocytes et myélocytes; les lymphocytes sont remontés : 2046 éléments/mm3.

La perfusion est maintenue, mais diminuée (350 ml.) et, après une interruption de 24 heures, l'alimentation orale est reprise : 400 g. de soupe de carottes.

- Le 11 Février :

- L'enfant a normalement bu (330 g.), a pris 50 g.; la température se maintient autour de 37°C., la diurèse à 250 cm3.

- Si l'examen général reste normal, par contre deux ordres de faits sont notés :

. la diarrhée persistante ;

. l'apparition d'une discrète éruption maculeuse des deux pommettes qui s'accentue dans la journée en prenant un aspect en ailes de papillon. Cette "érythrose" est légèrement infiltrée et bordée d'éléments maculeux qui gagnent les régions rétro-auriculaires et la moitié supérieure du tronc.

- A l'hémogramme, la lymphopénie réapparaît (864 él./mm3) et le taux des polynucléaires éosinophiles monte à 15 %.

- Examen O.R.L., Coproculture, prélèvement de bouche (SABOURAUD) sont négatifs.

- Le régime et le traitement sont pratiquement inchangés.

- Le 12 Février :

- Malgré la persistance de selles diarrhéiques (8), l'enfant boit bien (470 g.), le poids se maintient et l'état d'hydratation cutanéo-muqueux est normal. L'enfant présente un discret enchifrènement nasal, sans conséquences.

- Par contre :

. L'éruption morbilliforme devient plus nette, comportant l'érythrose infiltrée de la face, bordée de macules et un exanthème non purpurique, congestif, de la région antérieure et supérieure du tronc et des membres inférieurs.

Une biopsie cutanée est pratiquée et montrera des "lésions congestives dermiques et hypodermiques avec distension des capillaires et des lésions de péripillarite ".

. On note un fait nouveau : l'apparition de deux petites vésicules purulentes sur le bord libre de la paupière inférieure gauche, contenant du Staphylocoque doré sensible à tous les antibiotiques et pour lequel on prescrit 1 gramme quotidien de Flabelline.

- L'hémogramme montre une myélémie (32 %), une éosinophilie (14 %) et une lymphopénie (1260 éléments) persistantes. Les plaquettes sont normales : 470.000 par mm3.

- La perfusion est conservée comme appoint ; on introduit 5 % de babeurre dans la soupe de carottes.

- Du 13 au 17 Février :

- L'état général reste stationnaire, sans fièvre et suffisamment bon pour que la perfusion soit abandonnée, tandis que le régime est augmenté à 560 g. de soupe de carottes contenant 10 % de babeurre, malgré un appétit médiocre.

- Cependant :

. La diarrhée persiste : 7 à 13 selles molles par jour.

. L'éruption est toujours présente, quoique variable :

- le 13, érythrose des plantes ;
- le 14, elle s'accentue au visage pour s'atténuer le 15 ;
- le 16, l'exanthème, très pâle la veille, réapparaît sous formes de très larges macules érythémateuses.

. Les hémogrammes quotidiens décèlent une légère baisse des hématies à 4.400.000, une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile (24.200 - 80 % le 15)., un chiffre absolu des lymphocytes variable : 2.240 - 726 - 812 éléments/mm3.

- Si les recherches du Candida albicans dans la bouche (les 13 et 16) et la coproculture du 16 sont négatives,

- Quatre nouveaux examens sont pratiqués :

. Myélogramme (13 Février) qui montre une hyperplasie de la lignée granuleuse (93 %), une hypoplasie relative de la lignée érythroblastique (4 %), un taux sensiblement normal de lymphocytes (3 %), de rares plasmocytes et des mégacaryocytes en chiffre normal (Cf.)

. Une Immuno-électrophorèse des protéines sériques

(Dr ROUSSELET - Laboratoire du Professeur GIRARD) qui révèle :

Ig G = Trait de précipitation normal ;
Ig A = Trait diminué ;
Ig M = Trait absent ;
2 globulines = Trait normal.

. Une Immuno-électrophorèse des selles (Dr. ROUSSELET)

Réalisée sur un extrait de matières fécales concentré 15 fois, elle ne met en évidence aucune protéine immunologiquement active (Les selles d'un enfant témoin du même âge contenaient des gamma G-globulines).

. Une culture des lymphocytes en présence de phyto-hémagglutinine

(Laboratoire du Professeur J. HAMBURGER). Le pourcentage des lymphocytes en mitose à la 72ème heure est de 45 % (le taux de transformation des lymphocytes d'un enfant témoin du même âge était de 94 %).

Le 16 Février au soir,

s'amorce une discrète déshydratation ; la diarrhée s'accentue, les vomissements réapparaissent. Force est donc de reprendre les perfusions qui ne seront plus jamais suspendues.

Cette aggravation remet en question la date de la tentative de greffe thymique.

Du 17 au 22 Février,

On s'emploie à redresser une situation précaire :

. Le 17, l'enfant perd du poids (175 g.) ; différents examens sont entrepris pour retrouver une cause à cette rechute : O.R.L. , prélèvement buccal et coproculture (milieux usuels et sur Sabouraud); tous restent négatifs.

L'hyperleucocytose neutrophile et la lymphopénie (595) persistent. L'appétit médiocre (310 g.) nécessite une perfusion de 500 ml.

. Le 18, une amélioration semble vouloir s'amorcer malgré la persistance de 11 selles molles et glaireuses par jour.

L'examen des selles révèle un déséquilibre : Gram - : 98 %
Gram + : 2 %

L'hémogramme, une anémie à 3.620.000.

. Mais le 19, une nouvelle perte de poids (75 g.) témoignant d'une inappétence que double une diarrhée profuse (10 selles)oblige à augmenter la perfusion, pour laquelle une deuxième dénudation

est nécessaire; on y adjoint 1 g. de Bristopen pour supprimer la Flabelline que l'on soupçonne d'accentuer l'érythrose cutanée.

. L'activité trypsique des selles est positive au 1/100.;

. Un culot urinaire, pratiqué le 20, montre de " rares cellules épithéliales; de nombreux cylindres granuleux; mais il n'y a ni hématies, ni leucocytes " et les cultures sur milieux usuels et Sabouraud resteront stériles.

. Les hémogrammes des 19 et 20 sont peu changés ; les lymphocytes sont à 1036 et 1116/mm3 ; on retrouve 0,5 et 1 % de plasmocytes.

. Le 21, l'état s'améliore nettement (appétit, tolérance gastrique, selles);une petite réaction ganglionnaire inguinale droite (dénudation) est notée.

. Devant la trophicité acceptable, l'absence de fièvre et de localisation infectieuse, la greffe thymique est prévue pour le lende - main.

. 500.000 Unités de Mycostatine par jour sont prescrits à dater de ce jour.

- Le 22 Février : G R E F F E T H Y M I Q U E

(l'enfant a 28 jours)

(La greffe fut réalisée à 10 h. du matin à l'Hôpital Marie Lannelongue par le Professeur J.P. BINET et le Dr. LANGLOIS)

1.- Le Donneur est une petite fille de six mois (née le 19-IX-1964) opérée pour ligature du canal artériel. Elle est apyrétique ; son hémogramme est normal.

Les groupes sanguins sont compatibles pour les deux systèmes A B O et Rh (A Rh +).

2.- Matériel greffé :

Un fragment du lobe gauche du thymus, pesant environ 10 g. est prélevé par l'un des chirurgiens qui le transmet aussitôt à l'autre qui a déjà préparé le lit d'insertion.

La greffe est pratiquée sous anesthésie locale et le greffon implanté dans la paroi postérieure de la loge du grand droit gauche de l'abdomen.

3.- Homogreffe cutanée

Une homogreffe cutanée, prélevée chez le donneur du thymus, est simultanément pratiquée et apposée à la partie inférieure du bras gauche.

4.- Autogreffe cutanée

D'une superficie d'1 cm2, elle est appliquée à la partie supérieure du bras gauche, comme témoin de la précédente.

L'intervention s'étant passée sans complications, l'enfant réintègre le Service le jour même, où le traitement et le régime sont poursuivis sans changement.

EVOLUTION APRES LA GREFFE :

- Du 23 Février au 25 inclus :

Les suites immédiates sont satisfaisantes.

L'enfant reste apyrétique; l'appétit, relativement bon, permet une prise de poids de 175 g. le 23; l'examen général est inchangé.

. Malgré tout, les troubles du transit réapparaissent le 23, avec 7 selles, puis 11 selles liquides le 25.

. L'attention est surtout retenue par l'évolution des greffes

1.- En regard du greffon thymique, une discrète aréole inflammatoire, transitoire, du tour de la cicatrice, survient le 24;

2.- Aucune réaction inflammatoire n'est notée au niveau des greffons cutanés les 48 premières heures; mais, le 25, l'autogreffe devient violacée à sa partie inférieure, tandis que l'homogreffon reste normalement coloré.

. Les Hémogrammes successifs montrent :

- une discrète anémie autour de 3.800.000 et quelques formes jeunes (érythrocytes orthochromatiques : 2 %),
- une élévation de la leucocytose de 13 à 16.000/mm3 avec éosinophilie parallèle (1 à 10 %),
- une lymphopénie constante mais peu sévère : 715 - 1204 - 996 éléments/mm3.

- Du 26 au 28 Février :

Si l'enfant reste apyrétique, l'aggravation de l'état général inaugure une période de cachexie qui se traduira plus par une adynamie avec faciès anxieux, cri plaintif et anorexie progressive, que par un fléchissement de la courbe pondérale que masquera la réhydratation veineuse.

- La diarrhée liquide devient permanente : 7 à 12 selles par jour, mais la copoculture du 26 reste négative.

  . Un examen direct d'une selle molle le 27 révèle la présence d'une stéatorrhée constituée de nombreuses graisses neutres (3 croix) mais sans acides gras ; le 28 une autre est à 4 croix.

- Un culot urinaire pratiqué le 26 pour des urines troubles montre quelques cellules épithéliales, de rares hématies, quelques leucocytes et de très nombreux cylindres granuleux. Les cultures (milieux usuels et Sabouraud) restent négatives.

- Les greffons :

  . Pas de réaction locale en regard du greffon thymique

  . L'auto-greffon devient entièrement violacé le 26, sans suppuration.

  . L'homogreffon commence à virer au bleu sombre, donc avec 24 heures de retard sur le précédent.

- Les hémogrammes accusent une montée sensible du taux des lymphocytes : 12,5 % (1475) - 10 % (1520). Les hématies et les éléments granuleux ne varient guère ; l'éosinophilie persiste.

- Le régime comporte 15 % de Pelargon dans la carotte; on y adjoint ½ comprimé de Foldine et des polyvitamines.

- Le 28, une chute pondérale de 250 g. avec polypnée, tachycardie à 150 et disparition du grasping conduit à doubler la perfusion de 300 à 600 ml.

- Le 1er Mars :

  - L'état général s'est amélioré, la diète complète fait cesser la diarrhée.

  - Mais l'exanthème réapparaît :

    - Erythrose, à la face,
    - Eruption maculeuse, rouge vif, congestive, sur le cuir chevelu et les côtés du visage.

  - Sur l'hémogramme coïncide une éosinophilie à 19 % qui contribue à élever les leucocytes à 22.200 blancs/mm3. Les lymphocytes baissent à nouveau : 888/mm3.

  - Les examens O.R.L., urinaires, sont normaux.

  - Les différents points greffés sont identiques aux constatations de la veille.

- Du 2 au 8 Mars, jour du décès :

- l'état d'hydratation va rester satisfaisant, le poids oscillant autour de 3.200 g.

- les selles deviennent moins nombreuses (en moyenne 5 par jour) conséquence d'une alimentation buccale restreinte : un apport dépassant 280 g. déclenche systématiquement la diarrhée.

- Mais ces signes objectifs n'arrivent pas à masquer une impression de misère physiologique : l'enfant gémit presque continuellement, l'adynamie s'accentue et les oedèmes apparaissent le 3 Mars.

  . Le Ionogramme sangu. du 6 Mars montre : pH : 7,38 ; R A : 22,60 mEq/l.; Cl : 103 mEq/l.; Na : 125 mEq/l. K : 3,75 mEq/l.; Protides totaux : 40 g.°/°°.

  . Le culot urinaire du 6 montre d'assez nombreux leucocytes et un bacille Gram - , que la culture révèlera être un Escherichia Coli le lendemain du décès.

- L'exanthème va s'étendre :

  . le 2 Mars : l'éruption devient confluente, rouge vif sur la face, et s'accompagne d'un oedème palpébral ; au tronc, elle prend le masque d'éléments en cocarde. Pour être sûr d'éliminer une cause toxique, on remplace le Bristopen par la Transcycline (0,06 g./j.)

  . le 3 Mars : il est confluent sur le tronc, en larges placards à contours circinés; cette confluence s'associe à un oedème chaud sous-jacent.

  . le 4 Mars : les placards rouges s'étendent aux quatre membres; des oedèmes fermes et chauds gagnent le dos des mains et des pieds.

  . le 5 Mars : l'enfant a l'aspect d'une grande érythrodermie, respectant de rares espaces de ½ centimètre de diamètre. Il n'y a pas de signe de NIKOLSKY.

  . le 8 Mars : Les oedèmes augmentent encore ; la manoeuvre de NICOLSKY décolle la peau sans formation de bulle.

  Pour la première fois, une stomatite apparaît : la muqueuse buccale rouge, sèche, se couvre d'un enduit grisâtre qui n'évoque pas un muguet et ne contient pas de Candida albicans.

- L'évolution des hémogrammes, pendant cette période, se caractérise :

  - par une anémie autour de 3.700.000, qui nécessite, le 6, une transfusion de 70 ml de sang total (3.060.000 GR)

- par une lymphopénie autour de 600-700 ;
- par une accentuation de l'éosinophie atteignant 22 % ;
- enfin, une baisse importante des monocytes : 1 à 4 %.

(A noter que, le jour du décès, le chiffre de 1600 lymphocytes n'a pas été trouvé par le laboratoire habituel).

Evolution des greffes :

1.- Au niveau du greffon thymique :

Le 13ème jour, le 7 Mars, apparaît un suintement purulent mal lié, qui devient évi.ent le jour du décès.

2.- L'aspect de l'autogreffe se modifie nettement le 2 Mars : très violacée, elle est entourée d'une aréole rosée de la peau adjacente. Par contre, son bord supérieur semble se continuer avec cette dernière.

Mais, le 4, elle est définitivement isolée de la peau saine et, le 5, elle commence à s'éliminer.

Escharrotique, elle s'élimine le 7 Mars.

3.- L'homogreffe présente la même évolution, mais accélérée ; dès le 4 Mars, elle était éliminée.

Dans la nuit du 8 au 9 Mars, l'enfant décède après une courte période d'anorexie totale et l'apparition, dans la journée du 8, de pauses respiratoires.

L'examen pratiqué juste avant la mort, notait :

- un poids de 3.200 g.
- une diurèse satisfaisante ;
- et, outre les signes cutanés :
  - . un foie de volume normal,
  - . une rate non palpable,
  - . l'absence de ganglion lymphatique,
  - . une auscultation cardiopulmonaire normale.

III.- EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

(Autopsie pratiquée 3 heures après la mort
par le Docteur WATCHI)

A.- EXAMEN MACROSCOPIQUE

I.- A L'OUVERTURE DE L'ABDOMEN :

Présence d'un liquide louche sérosanglant.

L'examen cyto-bactériologique montrera :

- Examen direct : Polynucléaires : 17 %; lymphocytes : 35 % ; cellules endothéliales : 48 % ; nombreuses hématies.

  Pas de germe, pas de levure.

- Cultures sur Sabouraud : négative,
  sur gélose : présence d'Escherichia Coli et de staphylocoques pathogènes.

- Rate : 14 g.; aspect normal
- Foie : 210 g. Les voies biliaires et leur contenu sont normaux.
- Estomac, duodenum et jejunum : congestifs.
- Iléon, colon, appendice et pancréas : normaux.
- Le rein droit (20 g.), le rein gauche (18 g.) et les uretères sont normaux ; vessie normale.
- Chaque surrénale pèse 2,5 g.

II.- ORGANES THORACIQUES :

- Poumons congestifs, coeur sain ; plèvres et péricarde normaux.
- Le thymus est difficile à découvrir ; il pèse moins de 1 g.

III.- LA RECHERCHE DE GANGLIONS macroscopiquement visibles est restée infructueuse.

IV.- LE CRANE, LES MENINGES et LE CERVEAU sont normaux.

B.- EXAMEN HISTOLOGIQUE

I.- ORGANES LYMPHOIDES :

a.- Thymus :

- Très atrophique, mais persistance de la lobulation ; les lobules sont bien individualisés, séparés par un conjonctif lâche pauci-cellulaire, et peuplés par de cellules réticulaires et de très rares lymphocytes.
- Pas de différenciation cortico-médullaire.
- Absence de corpuscule de HASSAL.
- Quelques mastocytes et de rares cellules rappelant les plasmocytes siègent le long des axes conjonctifs.

b.- Rate :

- Normale.
- Corpuscules de Malpighi de taille normale.
- Lymphocytes nettement individualisés; présence de quelques plasmocytes.

c.- Ganglions lymphatiques :

1 - Les coupes ont été très nombreuses ; deux minuscules ganglions rudimentaires sont reconnus le long de l'aorte.
- Conservation de la trame réticulaire dessinant le sinus périphérique et les sinus marginaux ;
- Ce réseau est vide de toutes cellules lymphoïdes.

2 - Deux ganglions rétro-pancréatiques, très atrophiques, permettent de reconnaître de très rares lymphocytes et, dans l'un d'eux, une ébauche folliculaire avec une zone claire entourée incomplètement par deux ou trois rangées de cellules plus foncées.

d.- Intestin - Appendice :

- Très rares îlots lymphoïdes atrophiques sans follicules individualisés au niveau de l'iléon, de l'appendice et du colon ; ils siègent à cheval sur la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse.
- Atrophie épithéliale de l'appendice, mais aucune suppuration, nécrose ou infiltration bactérienne ou à levures.

II.- POUMONS :

- Trachée : normale.

- Muqueuse bronchique : inflammation parfois desquammée ; présence de quelques dépôts bactériens.

- Parenchyme pulmonaire :

  - Siège d'une congestion septale diffuse associée à une infiltration discrète de cellules du type réticulaire.

  - Quelques foyers d'alvéolite, où l'on retrouve de nombreux histiocytes.

  - Absence complète de foyer suppuratif, nécrotique et d'exsudat en "nid d'abeille".

  - Sur l'ensemble des coupes, on retrouve quelques rares plasmocytes, de nombreux h stiocytes chargés de pigments ferriques.

III.- LES AUTRES ORGANES :

a.- Foie : - Congestion diffuse et intense intéressant les vaisseaux porte et centrolobulaires, ainsi que les sinusoïdes, qui sont extrêmement dilatés, étouffant parfois les travées hépatiques.

- Quelques territoires de nécrose non systématisée par rapport à la topographie lobulaire.

- Stéatose microvacuolaire.

- Importants dépôts ferriques dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer.

- Discrète infiltration de polynucléaires le long des espaces-porte.

b.- Pancréas, estomac, pylore, oesophage, duodenum = normaux.

c.- Coeur et glandes endocrines (testicules, hypophyse, surrénales, thyroïde et parathyroïdes) normaux.

d.- Cerveau (Pr. G. LYON) :

- " macroscopiquement normal, il présente dans l'adventice de quelques petits vaisseaux (du tronc cérébral surtout), des infiltrats inflammatoires discrets, faits de poly - nucléaires et de cellules mononucléées de taille moyenne; on n'aperçoit pas de lymphocytes ni autour, ni dans la lumière des vaisseaux ; il n'existe pas de prolifération de la microglie ; les neurones et les méninges sont normaux ; pas de germes ni de levures visibles.

IV.- EXAMEN DES GREFFONS

A.- GREFFON THYMIQUE :

- Il est occupé par de larges plages de nécrose très étendues de coagulation acidophile, sans remaniement inflammatoire, ni thrombose. On peut encore reconnaître la trame d'une lobulation comme l'atteste la persistance de bandes de tissu fibreux. On reconnaît quelques corpuscules de Hassal en voie de nécrose ou partiellement calcifiés et un mince liseré lymphocytaire intact.

- Le lit du greffon est le siège d'un granulome inflammatoire fait d'oedème de fibroblastes abondants et de capillaires dilatées; il existe également des histiocytes et des polynucléaires. Du côté du muscle, ce tissu de granulation est limité par une sclérose d'encerclement et le muscle voisin présente une légère myosite interstitielle.

- La peau de l'abdomen (siège d'une éruption) présente une atrophie épidermique avec parakératose ; le derme est infiltré de cellules polymorphes (polynucléaires, histiocytes, mastocytes et rares lymphocytes).

B.- GREFFONS CUTANES :

- Les limites des deux greffons sont marquées par la trace des fils d'attache; les points sont le siège d'une nécrose fibrinoïde avec présence de plasmodes et d'une abondante prolifération de germes microbiens ;

- L'autogreffe est totalement nécrosée, alors que l'homogreffe ne l'est que partiellement ; le derme sous-jacent présente une réaction inflammatoire discrète, surtout histiocytaire ; il existe de nombreux amas microbiens.

EN RESUMÉ

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, issu de parents dont le taux des β_2 A-globulines sériques est légèrement abaissé, de même que celui d'une soeur aînée bien portante ; un frère est décédé d'alymphocytose congénitale un an auparavant.

Normal à la naissance, il présente, dès les premiers jours, des troubles digestifs témoins du début néonatal de l'affection.

Le diagnostic repose sur les antécédents familiaux, l'absence de ganglions périphériques, l'absence radiologique d'ombre thymique et la lymphopénie.

Le diagnostic est donc porté très précocément au seizième jour ; étayé ensuite par l'immunoélectrophorèse des protéines sériques, qui montre un taux nul des Ig M , très bas des Ig A (le trait normal des Ig G correspond aux gammaglobulines χ 27S de la mère), une tentative de greffe thymique aussi proche que possible de la date de naissance est projetée.

Mais l'enfant est déjà très atteint par la maladie et il faut treize jours pour rétablir un état général précaire, que menace une diarrhée amicrobienne. Pendant cette période, les hémogrammes quotidiens montrent une leucopénie persistante d'intensité modérée, une éosinophie élevée, responsable en partie de l'hyperleucocytose, la présence de plasmocytes circulants; une immunoélectrophorèse des selles ne décèle aucune immunoglobuline ; une culture de lymphocytes circulants ne permet pas de mettre en évidence un taux de transformation équivalent à celui du témoin de même âge.

- Au 28ème jour, une greffe thymique est pratiquée dans la loge d'un muscle grand droit; le greffon provient d'une petite fille isogroupe de six mois. On procède ensuite à une autogreffe cutanée ainsi qu'à une homogreffe cutanée provenant du donneur du thymus.

- L'évolution après la greffe dure quinze jours, au terme desquels l'enfant meurt dans un tableau de cachexie oedemateuse comportant outre la lymphopénie, (peut-être un peu plus marquée) :

  . un syndrome diarrhéique, qui sera expliqué en partie par une surinfection à colibacilles ;

  . un exanthème morbilliforme qui, disparu avant l'acte thérapeutique, réapparaît ;

  . une éosinophilie sanguine très importante ;

  . une élimination simultanée des deux greffons cutanés ; celle de l'autogreffe enlevant toute valeur au rejet de l'homologue.

- A la vérification, il existe une aplasie thymique avec absence de corpuscule de Hassal et une aplasie lymphoplasmocytaire qui respecte la rate.

DEUXIEME OBSERVATION (N° 2) (+)

(Non publiée)

I.- ANTÉCÉDENTS

A.- ANTECEDENTS FAMILIAUX : Cf. Observation N°1

B.- ANTECEDENTS PERSONNELS :

- TER ... Jean est né à terme le 17 Janvier 1967 à 20 h.45.

  La présentation est céphalique ; une circulaire du cordon est réduite aisément ; l'expulsion simple en oblique postérieure dure cinq minutes. Il pèse 3.350 g., mesure 50 cm et crie immédiatement.

  L'examen pratiqué immédiatement note :

  - un bon état général, mais un aspect érythrosique,
  - un bon cri, une bonne gesticulation spontanée et la présence de tous les réflexes archaïques,
  - Coeur, poumons et abdomen sont normaux ; les fémorales battent bien.
  - Présence de meconium ; ombilic propre.

  La délivrance survient au bout de 10 minutes : le placenta est complet et d'aspect normal.

- Quatrième enfant de la famille, jeune frère des enfants des observations N°1 et 25, la grossesse de la mère a été suivie avec soins. A défaut de tests précis qui permettraient de diagnostiquer précocément cette affection in utero, du moins a-t-on pratiqué des hémogrammes et une immunoélectrophorèse chez la mère :

  - La mère n'a pas 30 ans lors de la conception ;
  - Au premier mois de gestation, l'hémogramme maternel montre :

    G.R. : 4.310.000; V G : 0,92

    G.B. : 9.300; P N : 73 % ; P E : 2 %; P B : 0 %

    Lymphocytes : 13 %, soit : 1209 au mm3
    Monocytes : 12 %

(+) - aimablement mise à la disposition de l'auteur par Monsieur le Professeur Julien MARIE et Monsieur le Professeur Agrégé A. HENNEQUET.

- Au troisième mois, l'examen obstétrical est normal;

Hémogramme :

G.R. : 4.580.000 Hb : 10,6 g/100 ml.
G.B. : 14.000; P.N. : 62 % ; métamyélocytes : 1 %.
Myélocytes : 1 % ; Lymphocytes : 38 %,
soit 5.320/mm3

- Immunoélectrophorèse des protéines sériques : normale quantitativement et qualitativement, ce qui diffère de celle pratiquée en 1964 qui montrait une hypo β_2A. globuline.

- A cette époque, la fille aînée faisant une rubéole, la mère qui ne se souvient pas avoir eu cette affection, reçoit malgré l'âge de la gestation deux injections de 10 cm3 de gamma globulines standards.

- A la fin du sixième mois, la présentation est transitoirement transversale. La prise de poids excessive nécessite un régime avec restriction sodée.

- Les derniers mois se déroulent sans incident :

Hémogramme (13-12-1966) :

G.R. : 3.730.000 ; Hb : 11 g/100 ml; V.G. = 1,01
G.B. : 9.000 ; P.N. : 58 % ; P.E. : 3 % ; Lymphocytes : 33 %,
soit 2970/mm3; Monocytes : 6 %.

Dès la naissance, le transfert de la Clinique d'accouchement dans le Service du Professeur Julien MARIE est réalisé.

II.- HISTOIRE DE LA MALADIE

L'enfant est placé dans une chambre isolée, dont l'atmosphère est maintenu stérile par une lampe à ultra-violets depuis 15 jours ; pendant toute la durée d'hospitalisation, l'entrée de la chambre n'est autorisée qu'au seul personnel détaché auprès de l'enfant ; les conditions d'asepsie sont réalisées au maximum.

A.- EXAMEN INITIAL

du 18 Janvier 1967 :

. A l'examen clinique :

- Aspect général bon; poids : 3.125 g.; Taille : 50 cm.
- Téguments : érythrosiques et discrètement subictériques à la face et sur le thorax. Discrète infiltration des paupières et du dos des mains et des pieds.

- Les organes lymphoïdes sont évidemment soigneusement étudiés :

  . Aucun ganglion périphérique n'est palpable ;
  . Rate non perçue ;
  . Amygdales non aperçues.

- Le reste de l'examen est strictement négatif :

  . aucune malformation évidente ou viscérale ;
  . fonction respiratoire : apparemment normale ;
  . muqueuses buccale et génitale : saines ;
  . réflexes archaïques et ostéotendineux (membres inférieurs) trouvés.

. Deux examens complémentaires demandés en urgence révèlent :

- sur le cliché thoracique :

  . l'absence d'ombre thymique : de face, le coeur, de volume normal, est surmonté par un pédicule vasculaire étroit ; de profil, l'infundibulum est surmonté par un espace rétrosternal large et très clair.

- sur l'hémogramme :

  . une lymphopénie à 656 éléments/mm3 représentant un taux de 2 % pour 32.800 leucocytes.

Sur ces données, absence d'organes lymphoïdes cliniquement décelables, lymphopénie et pédicule vasculaire étroit sur la radiographie, et en fonctions des antécédents familiaux, le diagnostic d'Alymphocytose devient hautement probable et justifie les mesures d'asepsie quasi chirurgicales prises d'emblée.

A priori, l'extrême précocité du diagnostic procurait un atout maître à l'éventuelle réussite du traitement dont le but était de restaurer les compétences immunitaires.

B.- EVOLUTION

(Cf. Tableau)

A dater de ce jour, la formule sanguine est vérifiée quotidiennement (Cf tableau)

- Les 19 et 20 Janvier (2ème et 3ème jour de la vie)

  . La perte de poids physiologique relativement importante, qui atteint 500 g. en 72 heures (2850 g.) est probablement accentuée par la chaleur ambiante (26°C) et semble expliquer le clocher thermique du 20, à 39°4 C.

Mais l'appétit est bon; quant à l'ictère cutanéo-muqueux, il fonce un peu.

. Les selles sont un peu molles le troisième jour; mais la coproculture ne révèle ni entérobactériacé, ni levures. 250.000 U./j. de Mycostatine sont prescrits à titre préventif.

. Les hémogrammes confirment la lymphopénie : 492 - 848/mm3.

- Les deux jours suivants (21 - 22 Janvier) :

- L'enfant, qui boit normalement, reprend du poids (2.900-2.950 g.); un élément cutané papulo-vésiculeux apparaît sur le thorax.

- Divers résultats biologiques vont montrer :

a.- Calcémie : 100 mg°/°° ; Phosphorémie : 92 mg °/°° ; Phosphatases alcalines : 6 U. Bodansky.

b.- Electrophorèse sur papier des protéines sériques :

Protides totaux : 62 g/l.

Albumine : 61 % ; α 1 = 2,5 % ; α 2 = 11,8 % ; β = 6,4 %

18,7 % (11,6 g/l.)

c.- Immunoélectrophorèse :

- Ig G = trait normal
- Ig A = ligne non visible
- Ig M = trait normal

Les autres fractions sont normales.

d.- Hémogrammes :

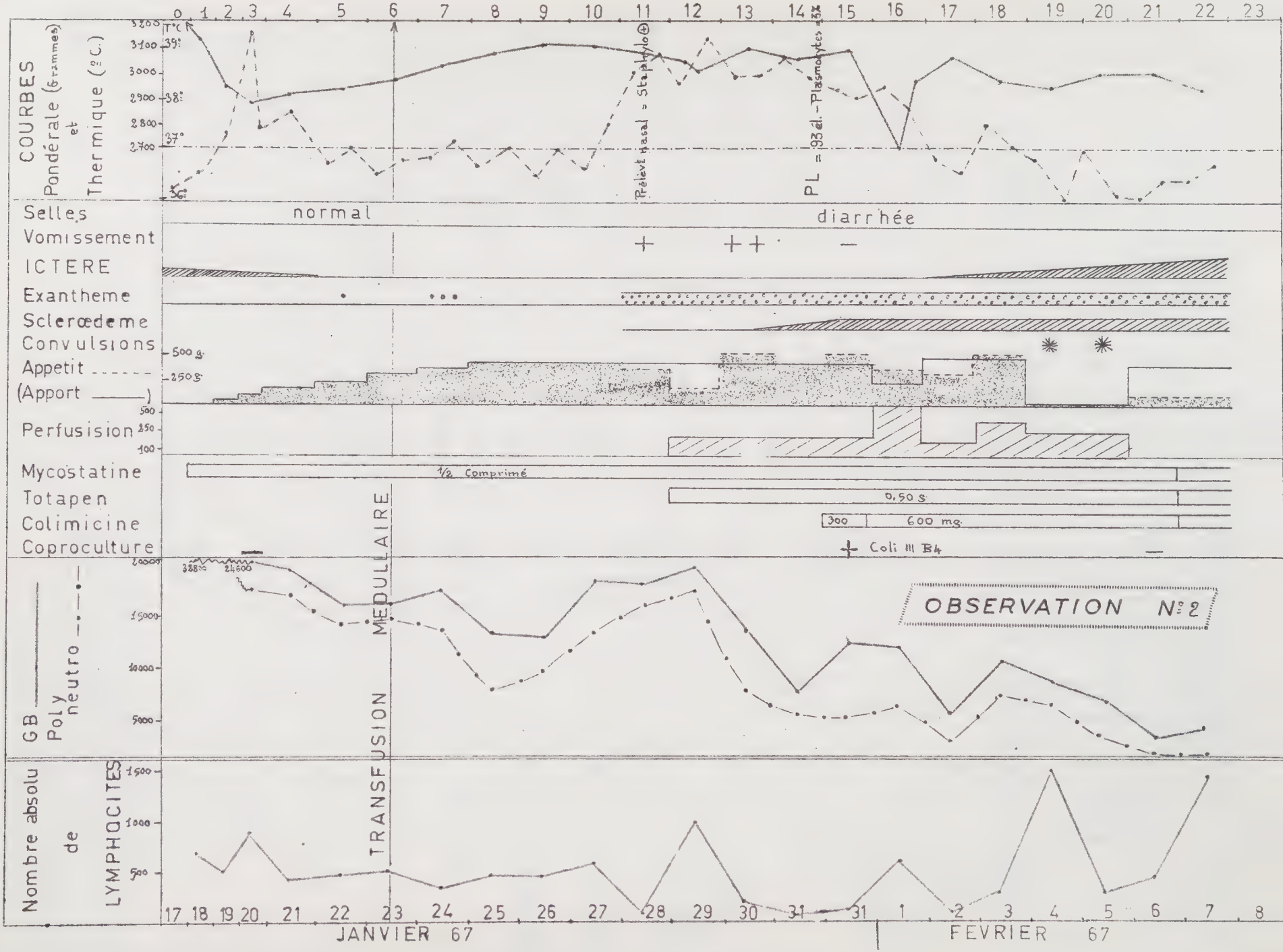
. L'hyperleucocytose physiologique diminue; la lymphopénie reste inchangée

Devant l'état général satisfaisant, avec remontée de la courbe pondérale, une transfusion de cellules médullaires est prévue pour le lendemain.

Mais, auparavant, on effectue un prélèvement de sang en vue d'une culture de lymphocytes circulants, ceci dans trois buts :

- pour juger leur aptitude à se transformer en présence de phyto-hémagglutinine ;
- pour dépister un éventuel chimérisme lymphocytaire, mère-enfant ;
- pour servir d'examen de comparaison à une éventuelle colonisation lymphocytaire post-transfusionnelle.

Malheureusement, cette culture échouera (Pr. LEJEUNE ; Chaire de Génétique fondamentale)


COURBES
Pondérale (Grammes)
et
Thermique (°C.)
Prélèvt Nasal = Staphylo ⊕
PL = 93 él. - Plasmocytes = 3%
Selles
normal
diarrhée
Vomissement
ICTERE
Exantheme
Sclerœdeme
Convulsions
Appetit
(Apport)
Perfusision
Mycostatine
1/2 Comprimé
Totapen
0,50 g
Colimicine
300
600 mg
Coproculture
Coli III B4
GB
Poly neutro
OBSERVATION N° 2
TRANSFUSION MEDULLAIRE
Nombre absolu de LYMPHOCITES
JANVIER 67
FEVRIER 67

DATES 1967	G. R.	G. B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES				
					Poly Neutro		Poly Eosino		Lymphocytes		Monocytes		Plasmocytes
			%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	%	Nbre absol	%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	
17-1	Naissance												
18-1	6.020.000	32.800	87	28536	85	27880	2	656	2	656	11	3608	
19-1	5.740.000	24.600	90	22140	89	21894	1	246	2	492	8	1968	
20-1	5.740.000	21.200	82	17384	82	17384			4	848	14	2968	
21-1	5.490.000	19.600	86	16856	86	16856			2	392	12	2352	
22-1	5.390.000	15.800	91	14378	89	14062	2	316	3	474	6	948	
23-1	5.100.000	16.200	90	14580	88	14256	2	324	3	486	7	1134	
23-1	TRANSFUSION de 1.429.200.000 cellules médullaires												
24-1	5.980.000	17.200	81	13932	78	13416	3	516	2	344	17	2924	
25-1	5.640.000	13.000	66	8320	60	7800	4	520	3	390	31	4030	
26-1	5.800.000	12.800	77	9856	72	9216	5	640	3	384	20	2560	
27-1	5.510.000	18.200	78	14196	74	13468	4	728	3	546	19	2432	
28-1	6.080.000	18.000	88	15840	84	15120	4	720	0,5	90	11,5	2070	1 sur 400 élements
29-1	5.680.000	19.400	93	17848	90	17460	2	388	5	970	2	388	
30-1	6.100.000	13.600	55	7480	52	7072	3	408	1,75	238	42,25	5882	1% (136)
31-1	6.200.000	7.600	74	5624	73	5548	1	76	1	76	25	1900	
1-2	6.040.000	12.400	46	5704	42	5208	4	496	1	124	52	6448	1% (124)
2-2	5.400.000	12.000	57	6840	53	6360	4	480	5	600	37	4440	1% (120)
3-2	5.390.000	5.200	69	3588	57	2964	12	624	2	104	28	1456	1% (52)
4-2	5.540.000	10.200	74	7548	74	7548			3	306	23	2346	
5-2		8.800	76	6688	74	6512	2	176	17	1496	7	616	
6-2	5.700.000	6.800	59	4012	53	3604	6	408	4,5	306	36,5	2482	
7-2	4.750.000	3.000	40	1200	38	1140	2	60	15	450	44	1320	1% (30)
8-2	3.960.000	4.000	18	720	17	680	1	40	36	1440	45	1800	1% (40)

DATE	MYELOGRAMME																
	GRANULOCYTES						NORMOBLASTES					LEUCOCYTES HYALINS					Mégalo myocitos
	TOTAL	Polynucleaires	Métamyelocytes	Myelocytes	Promyelocytes	Myeloblastes	TOTAL	Proerythro	Baso	Polychromes	Orthochromes	TOTAL	Lymphocytes	Monocytes	Plasmocytes	Histiocytes	
7-2-67	62%	12%	30%	19%	-	1%	6%	0	2%	2%	2%	32%	11%	20%	1%	0	assez nombreux

OBSERVATION N° 2

- Le 23 Janvier :

TRANSFUSION DE CELLULES MEDULLAIRES

L'enfant a six jours.

- On décide de pratiquer une transfusion massive de cellules médullaires en provenance d'un adulte, de sexe opposé.
- On choisit une jeune fille de 22 ans dont on a étudié au préalable les phénocytes érythrocytaires et des immunoglobines comparativement à ceux du petit malade, ce qui donne pour résultats.

1.- Phénotypes érythrocytaires :

TER ... Jean :

OMN Ss Pl Cc DEe kk Fy^{a} (+) Jk^{a}(-) Le^{a} (+) ^{b}(-)

D ... Catherine

OMN ss Pl cc DEe Kk Fy^{a} (-) Jk^{a}(-) Le^{a} (+) ^{b} (-)

2.- Phénotypes sériques :

TER ... Jean :

Gm : - 1, - 2,4,8°, 10, 11, 12

Inv : 1, 2

Isf : +

D ... Catherine :

Gm : - 1, - 2, 4, 8°, 10, 11, 12

Inv : - 1, - 2

Isf : +

(Les différences phénotypiques sont soulignées ; les phénotypes sériques sont précédés du signe (-) lorsqu'il n'y a pas d'inhibition, d'aucun signe dans le cas contraire.

- Technique :

Les prélèvements de moelle, au nombre de sept, sont effectués par ponction au niveau du sternum et des crêtes iliaques, et sont transfusés immédiatement au fur et à mesure dans la crosse de la saphène droite dénudée auparavant.

Trois heures seront nécessaires, le rythme et les quantités injectées étant reportés dans le tableau ci-dessous, en même temps que diverses réactions de l'enfant.

Heure	Temps d'injection	Quantité	Respiration (mouvt/min)	Pouls (minute)	Température (C°)
14,50) 15,00)	T_1	9 ml ($0,952 \times 10^8$)	40	100	
15,10) 15,20)	T_2	6 ml ($0,67 \times 10^8$)	48	100	36°4
15,25) 15,45)	T_3	6 ml ($1,36 \times 10^8$)	60	120	
16,10) 16,17)	T_4	6 ml ($1,78 \times 10^8$)	50	120	
16,35) 16,42)	T_5	8 ml ($2,53 \times 10^8$)	48	100	
16,52			80 irrégulier	120 irrégulier	
17,00) 17,06)	T_6	8 ml ($3,85 \times 10^8$)	60	120	36°2
17,21) 17,30)	T_7	9 ml ($3,15 \times 10^8$)	52	92	

Au total, 52 ml sont transfusés en 160 minutes, soit approximativement 1.429.000.000 cellules médullaires ($1,4 \times 10^9$).

- EVOLUTION APRES LA TRANSFUSION DE CELLULES MEDULLAIRES

A.- Du 23 au 27 Janvier :

Aucun élément nouveau capital ne survient ;

. Cliniquement :

- l'appétit reste normal; l'examen neurologique, cardio-respiratoire et viséral est normal; la rate et les ganglions ne sont toujours pas perçus.
- l'ombilic se cicatrise normalement.
- quelques petites modifications sont notées :
  . dès le 25, deux nouvelles vésicules cutanées à liquide clair, entourées d'une aréole inflammatoire, sur le thorax et sur le dos ; de nombreux grains de milium dans les plis nasogéniens.
  . des selles grumeleuses remplacent les 3 ou 4 selles molles quotidiennes : la coproculture révèle un déséquilibre de la flore intestinale (Cocci Gram + : 90 % ; bacilles Gram - : 10 %) et un staphylocoque Chapmant +; mais il n'y a pas de levures.

. Examens paracliniques :

- Les hémogrammes ne sont pas modifiés :
  . le chiffre des hématies reste au-dessus de 5 millions ;
  . la leucocytose varie de 13 à 18.000, avec une baisse progressive des neutrophiles et des éosinophiles au profit des monocytes.
  . la lymphopénie persiste : 344 - 546/mm3.
  . le chiffre des plaquettes est normal (27 Janv.)
- A la radiographie thoracique (24-1) le parenchyme pulmonaire est normal.

Mais, dès le 27 Janvier, quelques signes avant-coureurs de l'évolution ultérieure sont notés : un certain degré d'apathie, une coloration anormale des téguments. Le poids (3100 g.) qui atteint un chiffre qui ne sera plus jamais dépassé, reste très en-dessous du poids de naissance.

B.- Du 28 Janvier au 5 Février (Du 5ème au 9ème jour après le traitement)

Plusieurs ordres de faits apparaissent :

1° - Un syndrome fébrile

Le 28, une fièvre à 38°,5 - 39° s'allume et persistera six jours en même temps que la leucocytose tend à baisser.

Différents examens sont alors pratiqués :

- Un prélèvement nasal (28-1) qui met en évidence un staphylocoque doré Chapman +, coagulase +; sa découverte fait entreprendre un traitement par 0,50 g/j. de Totapen, d'autant que,
- le culot urinaire montre : de nombreuses hématies, de nombreux leucocytes peu altérés, quelques cellules granuleuses, de nombreux débris et cylindres granuleux, et quelques cocci Gram + à l'examen direct. En fait, la culture restera négative.
- l'hémoculture (29-1) est d'ailleurs négative avant tout traitement antibiotique.

Mais l'apparition simultanée et progressive de troubles dyspeptiques (anorexie, 5 à 9 selles par jour), la cassure de la courbe pondérale avec une chute de 100 g. le 29 conduisent à compléter ces examens par :

- Une ponction lombaire (1er Février) :
  - Liquide légèrement jaune,
  - Cytologie : 93 éléments/mm3
    dont : Polynucléaires 3 %, lymphocytes : 40 %,
    Cellules endothéliales : 54 % Plasmocytes : 3 %
    (confirmés par l'Institut Gustave Roussy)
  - Pas de germes à l'examen direct et à la culture.
  - Chimie : Albumine : 2,50 °/°° ; Chlore : 110 mEq/°/°°
    Glucose : 0,45 g. °/°°
  - L'immunoélectrophorèse des protéines révèlera plus tard que le L.C.R. contient toutes les fractions protéiques du sérum, en proportion équivalente.
  - Une coproculture (30-1) qui met en évidence un colibacille III B_4.

Aux perfusions de sérum glucosé, instituées dès le 29 et qu'une chute de poids à 2.725 g. le 2 Février obligent à augmenter, sont adjoints 300, puis 600 mg. de Colimycine per os par jour.

2° - Des signes cutanés :

Le 28 Février, la face et le thorax sont couverts d'un exanthème morbilliforme, qui confluе rapidement en larges placards à contours polycycliques, pour donner au visage, le 30, un aspect erythrosique et infiltré. Coïncidant à cette apparition, on note une polyglobulie à 6 millions, tandis que le chiffre des éosinophiles reste subnormal et qu'il n'y a pas de basophilie.

Le 2 Février, les éléments morbilliformes restants ont complètement disparu.

. Cette érythrose va persister jusqu'à la fin de l'évolution, mais extrêmement variable :

- dans son intensité : parfois véritable érythrocyanose aux membres inférieurs et sur le tronc.
- dans sa topographie : laissant place par instant au niveau, soit des mains, soit de la région péri-buccale, à une pâleur prononcée.

En outre, elle est congestive et chaude, s'accompagne d'une consistance parcheminée de l'épiderme aux membres et sur le tronc, et d'une infiltration oedémateuse très ferme des paupières, des coudes et du thorax, des jambes, où elle évoque le myxoedème prétibial, et du dos des pieds.

. A partir du 4 Février, transparaît un subictère cutané.

. La biopsie cutanée est normale (4 Février).

C.- Les quatre derniers jours : 5 - 8 Février

La situation se dégrade rapidement.

- Si la fièvre s'est éteinte, par contre, la diarrhée profuse oblige à supprimer tout apport buccal; les perfusions permettent de maintenir un poids stationnaire.

- L'examen O.R.L. est normal ; la coproculture est stérile

- Les ionogrammes montrent :

. Sanguins : le 5/2 : pH : 7,18; Na : 128 mEq/l.
Cl : 109 mEq °/°° ; K : 6,6 mEq/l.
Urée : 0,20 g/l.; Ca : 85 mg/l.

le 6/2 : Na : 128 mEq/l.; Cl : 128 mEq/l.
K : 5,3 mEq/l.

. Urinaire : 7/2 : Albumine : 0,12 g/24 h.
Na : 5,85 mEq/24 h.; Cl. : 19,5 mEq/24 h.
K : 5,10 mEq/24 h.

- La radio pulmonaire est normale.

Le 5 Février, l'enfant qui geignait déjà la veille, fait cinq convulsions généralisées maîtrisées par 30 gouttes d'Hémineurine; mais, dans la soirée, les manifestations neurologiques récidivent à type d'accès d'hypertonie paroxystique généralisée avec rejet de la tête en arrière. Le 6, sous perfusion de Chloral, il ne persiste que quelques petits mouvements cloniques intermittents des membres.

- L'état de conscience se dégrade; des accès d'hypothermie à 36 - 35°6 apparaissent.

L'examen ne trouve ni signes méningés, ni signes neurologiques en foyer ; par contre, l'enfant réagit mal, ne déglutit pas ou fait des fausses routes et les réflexes archaïques sont difficiles à retrouver.

(Moro : seulement le premier temps; grasping : faible aux mains, nulle aux pieds).

- Les fonds d'yeux (8-2) sont normaux :

" papilles de coloration normale à bords nets ; vaisseaux " normaux ; pas d'hémorragie. Rétines : rien à signaler. "

- La ponction lombaire (8-2) ne ramène que 6 gouttes de liquide teinté de sang, et coïncide ou provoque un accès d'hypotonie généralisée avec respiration ample et irrégulière génératrice d'une discrète cyanose unguéale.

- Parallèlement, l'ictère devient franchement cutanéo-muqueux avec des sels et pigments biliaires dans les urines et une bilirubinémie totale à 88 mg °/°° presqu'exclusivement représentée par la bilirubine non conjuguée.

Le foie, non palpable jusqu'au 4, atteint une hauteur de 5 cm le 6 pour régresser par la suite.

. les transaminases sont normales : (6/2)

S G O T : 61 u. Frankel; S G P T : 52 U.F.

. les recherches d'inclusions cytomégaliques dans les urines, répétées les 6, 7 et 8 Février, sont négatives.

- Les hémogrammes se modifient :

. La polyglobulie fait place à une tendance anémique : 3.960.000

. Une granulopénie à 720 explique la leucopénie.

. Par contre, les lymphocytes dépassent par deux fois le chiffre des 1.000 éléments : 1496 et 1440/mm3.

. Les plasmocytes absents initialement sont retrouvés à un taux de 1 % depuis le 30 Janvier.

- Le myélogramme (7/2) montre un frottis pauvre en bout de lame; les différents éléments sont représentés sauf ceux de la lignée rouge, qui est pauvre. Les lymphocytes sont relativement nombreux, les plasmocytes présents.

.- Le 8 Février :

L'enfant décède, à l'âge de 22 jours, 16 jours après la transfusion de cellules médullaires, dans un tableau associant :

- une hypotrophie pondérale : - 350 g. par rapport au poids de naissance ;
- un ictère généralisé à bilirubine libre ,
- un scléroedème diffus avec érythrocyanose cutanée ;
- des troubles neurologiques de souffrance cérébrale dont il est difficile d'affirmer la nature ;
- une granulopénie périphérique, une tendance à l'anémie, une discrète remontée des lymphocytes sanguins.

III.- ANATOMO-PATHOLOGIE

(Autopsie pratiquée 11 heures après la mort par le Docteur WATCHI)

1°.- EXAMEN MACROSCOPIQUE

A.- PEAU = Ictère franc généralisé ; petite éruption morbilliforme.

B.- MEDIASTIN et REGION CERVICALE :

- Thyroïde normale
- Thymus = 0,38 g., en place dans la loge thymique.
- De nombreux prélèvements du tissu cellulaire cervico-médiastinal ne permettent pas de découvrir le moindre ganglion.
- Poumons : parsemés de zones apoplectiques ; quelques micro-abcès.
- Coeur = normal.

C.- CAVITE ABDOMINALE :

- Ascite de couleur citrine : 300 cm3
- Foie : congestif, parsemés de micro-abcès : 150 g.
- Rate : 10 g.; congestive, contient quelques abcès.
- Pancréas : 4 g. Congestif.
- Vésicule biliaire = normale; contient une bile foncée.
- Estomac, jéjunum, Iléon : normaux.

- Duodenum : muqueuse congestive.

On ne note aucune formation lymphoïde dans le mésentère.

D.- ORGANES RETROPERITONEAUX :

- Rein droit : 30 g.

  gauche : 9 g.; hypoplasique.

- Uretères = normaux
- Vessie = contient des urines foncées.
- Prostate = un peu augmentée de volume.
- Surrénales : 5 g.; congestives.
- Aucune formation lymphoïde n'est décelée macroscopiquement, même le long des gros troncs vasculaires, normaux par eux-mêmes
- Boite crânienne :
  - . Méninges : congestives ; pie-mère congestive
  - . Cerveau = 400 g. (prélèvement)
  - . Moelle = congestive (prélèvement)
  - . Sinus veineux = pas de thrombose
  - . Artères cérébrales = normales.

2°.- EXAMEN HISTOLOGIQUE

(Docteur WATCHI) A.P.914

A.- ORGANES LYMPHOIDES :

1.- Thymus :
- Réduit à sa trame réticulaire,
- Absence de corpuscules de Hassal,
- Dans le tissu interstitiel périlobulaire, on voit de rares cellules lymphoïdes et quelques mastocytes.
- Une parathyroïde ectopique, histologiquement normale, est adhérente au thymus.

2.- Rate :
- Pulpe blanche très réduite ; présence de corpuscules de Malpighi ne contenant que quelques cellules lymphocytoïdes.
- Pulpe rouge très congestive et contenant de nombreux sidérocytes.

- L'ensemble est occupé par d'importants foyers de nécrose hémorragique, avec quelques thromboses artériolaires dans les zones nécrosées, veineuses en dehors de ces zones.

3.- Ganglions lymphoïdes :

- Les prélèvements étagés de l'aorte abdominale et du tissu cervical ne permettent pas de retrouver de formations ganglionnaires.
- Un ganglion prépancréatique est réduit à sa trame réticulaire, sans formation folliculaire.
  . Absence complète de lymphocyte.
  . Présence de quelques cellules surchargées en pigment ferrique.

4.- Tractus digestif : Iléon, appendice, colon

- Presque totalement démunis de formation lymphoïde
- Muqueuse normale
- Sous-muqueuse dilacérée, oedematiée, et infiltrée par de rares cellules histiocytaires,
  quelques polynucléaires,
  quelques cellules plasmocytoïdes.

B.- LES AUTRES ORGANES :

POUMONS :

- foyers disséminés d'alvéolite hémorragique et fibrineux dépourvus de germe.
- A noter un épaississement marqué de l'adventice de quelques artères ; cette constatation a été également faite sur quelques artères d'autres viscères.

FOIE :

- Congestif.
- Les hépatocytes présentent quelques fines vacuoles cytoplasmiques.
- Les cellules de Kupffer sont souvent surchargées en hémosidérine.
- Quelques foyers de nécrose acidophile non systématisée des hépatocytes; cette nécrose ne contient ni germes, ni Bacille A - A - R, ni filaments mycéliens.
  Pas de lésions vasculaires thrombosantes.

PANCREAS : - Normal.

LANGUE, GLANDES SALIVAIRES : - normales.

TESTICULES : normaux.

C.- MOELLE OSSEUSE :

- L'os est normal.
- Le tissu médullaire ne présente pas de cellules anormales :
  - cellules lymphocytoïdes très rares ou absentes.
  - nombreux foyers congestifs avec érythrodiapédèse.

D.- SYSTEME NERVEUX :

Cerveau :

- On constate de petits nodules microgliaux très serrés, constitués de cellules microgliales polymorphes, mêlées à de petits corps granuleux et à quelques astrocytes, siégeant parfois au contact d'un petit vaisseau ; les nodules neuronophagiques sont rares ; les périvascularites, tout à fait rares, sont constituées par des histiocytes et d'exceptionnelles cellules lymphocytoïdes (pas de plasmocytes).
- Les nodules microgliaux sont disséminés dans la substance blanche et la substance grise :
  - . dans le cortex cérébral : avec quelques images de neuronophagie, et une prolifération diffuse de microglie en bâtonnets et une raréfaction neuronale ;
  - . dans la substance blanche sous-corticale, avec de petites plages de désintégration tissulaire incomplète, avec prolifération et turgescence astrocytaire ;
  - . dans le striatum, le globe pâle, le thalamus, le corps de Luys et la capsule interne ;
  - . dans le cervelet, le pédoncule où il occupe le locus niger et toute la calotte, la protubérance ;
  - . dans le bulbe et la moëlle (cornes antérieures, postérieures et faisceaux blancs).

Il n'y a pas d'inclusions intranucléaires.

Méninges :

Infiltration constituée de cellules mononucléées souvent volumineuses, d'aspect histiocytaires, dont le cytoplasme contient de petites particules noires vraisemblablement d'hémosidérine.

Ependyme : normal partout

C O N C L U S I O N :

- Encéphalite nodulaire disséminée remarquable :

1.- par l'absence de périvascularites lympho-plasmo-histiocytaires ;

2.- par la diffusion des lésions à la substance blanche.

EN CONCLUSION

- Hypoplasie thymique
- Hypoplasie ganglionnaire
- Atrophie lymphoïde majeure, affectant également la rate.
- Présence de foyers de nécrose acidophile avec ou sans remaniements hémorragiques dans le foie, la rate, le poumon. Ces foyers sont d'interprétation difficile (Infarctus ?)

EN RÉSUMÉ

Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, frère du précédent, chez qui le diagnostic d'alymphocytose a pu être porté au premier jour de la vie sur l'association de signes devenue classique : absence de ganglion, lymphopénie et absence d'ombre thymique.

L'état général est à peu près bien conservé jusqu'au 6ème jour, où l'on pratique une transfusion de 1,4 X 10^9 cellules médullaires "adultes".

La mort survient seize jours après; l'évolution terminale étant marquée par : une diarrhée profuse, qui persistera après éradication d'un colibacille 111B4 ; une cachexie progressive ; un exanthème morbilliforme avec infiltration sous-cutanée oedemateuse ; un ictère à bilirubine libre ; des convulsions généralisées, alors que le L.C.R. stérile montrait une albuminorrachie élevée et une réaction cellulaire avec 3 % de plasmocytes; enfin une granulopénie périphérique et une hypoplasie des érythroblastes au myélogramme.

A la vérification, il existe une aplasie thymique avec absence de corpuscules de Hassal, une aplasie lymphoplasmocytaire et de nombreux foyers de nécrose hépatiques, spléniques et pulmonaires.

L'absence de transformation des lymphocytes circulants en présence de phytohémagglutinine a été constatée le cinquième jour de la vie.

DEUXIEME PARTIE

ASPECTS EVOLUTIFS DE L'ALYMPHOCYTOSE

GENESE DU CONCEPT D'ALYMPHOCYTOSE

De découverte récente, les syndromes comportant une carence immunitaire ont permis de mettre l'accent sur les deux aspects, cellulaire et humoral, que se partagent les différents facteurs de la défense immunitaire de l'organisme.

- La publication de GLANZMANN et RINIKER en 1950 (81) des observations de deux enfants lymphopéniques et dont les organes lymphoïdes se révèlent dépourvus de lymphocytes, redonna un gain d'intérêt au lymphocyte, dont HARRIS et DOUGHERTY auguraient dès 1945 l'importance dans la défense immunitaire.

- Deux ans plus tard, BRUTON (36) découvre, chez un jeune garçon, l'absence sur l'électrophorèse sur papier de toute fraction gamma-globulinémique, alors qu'il est âgé de 8 ans et ne présente pas d'hypoprotéinemie.

Cette observation princeps d'agammaglobulinémie essentielle congénitale est suivie, les années suivantes, d'une somme considérable de travaux, à BOSTON avec JANEWAY (113) et au Minnesota avec GOOD (85); ces auteurs, étudiant les rapports entre ce déficit humoral de l'immunité et l'absence d'anticorps sériques et la faillite de leur production en réponse aux stimulations antigéniques, soulignent (GOOD) sa corrélation avec la quasi disparition des plasmocytes des tissus lymphoïdes, d'où naquit le terme de " Dysgénésie plasmocytaire ". En pratique, un pas thérapeutique était fait ; JANEWAY fait le point du traitement substitutif, par les gamma globulines concentrées provenant d'un sérum humain normal.

Les observations se multiplient, ce qui permit aux deux équipes de compléter les traits caractéristiques de l'Agammaglobulinémie et de souligner en particulier :

- sa transmission héréditaire, à caractère récessif lié au sexe;
- la persistance des phénomènes d'allergie cutanée de type retardé ;
- l'existence d'un taux normal du complément et de la properdine;
- enfin un caractère hématologique singulier : la possibilité d'une neutropénie permanente, cyclique ou passagère.

Mais, en 1955, GRABAR et WILLIAMS, en France, apportent une large contribution à une meilleure connaissance biologique du syndrome, en mettant au point l'immunoélectrophorèse des protéines sériques.

Dès lors, des observations françaises sont publiées, mettant l'accent sur certains caractères :

- sur la possibilité d'une longue évolution comme en témoigne le deuxième cas (25 ans) de J. MARIE et P. ETIENNE (133).

- sur l'absence de parallélisme absolu entre les gamma globulines et les anticorps, BERNHEIM et Coll. (23) insistant sur le fait que ceux-ci peuvent être des bêta et même des alpha globulines ;

- sur sa survenue possible chez la fille, dont plusieurs observations seront produites, par DELAITRE et FONTY (59-60), par BERNHEIM (23) et plus tard par LAPLANE et Coll. (124).

Mais ce n'est qu'en 1958 que l'association, dans un même syndrome, d'une agammaglobulinémie et d'une aplasie lymphocytaire est reconnue par TOBLER et COTTIER (193) en collaboration avec HITZIG et Coll. (102).

Ces auteurs, en publiant les observations du frère et de la soeur des malades de GLANZMANN et RINIKER, révèlent cette possibilité et, partant, le véritable substratum physiologique de l'affection mortelle qu'avait constatée leurs prédécesseurs.

Si bien que, dès 1959, BARANDUN (16) distingue nettement deux syndromes :

- " L'agammaglobulinémie des garçons, forme héréditaire récessive liée au sexe "

- et la "Lymphopénie familiale non liée au sexe".

Cet auteur mit à part certains évolutions mortelles, " les lymphopénies familiales atypiques'" qui sont très probablement des Alymphocytoses malgré la survenue parfois tardive de la lymphopénie et le taux parfois normal des gamma globulines (maternelles !)

La même année, en association avec COTTIER (56), il établit les distinctions anatomiques entre les deux grands syndromes et souligne l'importance des modifications du tissu lympho-réticulaire dans la lymphopénie familiale.

Très rapidement, donc, la carence lymphocytaire apparut comme le facteur déterminant de l'évolution constamment mortelle de la "Lymphocytophtisie essentielle" de GLANZMANN et RINIKER, ou encore " Alymphocytose " de DONOHUE ou " Type suisse de l'Agammaglobulinémie " de WALDENSTRÖM. Les recherches sur l'immuno-compétence du petit lymphocyte devinrent indissociables de

de celles engagées, chez l'animal de laboratoire, sur le rôle du thymus ; les conséquences immunitaires de son ablation, en donnant un sens à l'aplasie thymique constatée régulièrement dans la lymphocytophtisie, ouvraient une fenêtre sur le chapitre thérapeutique.

En effet, conduisant ses travaux de thymectomie parallèlement à GOOD et WASKMAN, MILLER devait rapidement démontrer (1962) que l'injection de cellules ganglionnaires ou que l'implant d'un thymus fonctionnel en corrigeaient les effets et étaient capables de restaurer les organes lymphoïdes et un certain taux de lymphocytes circulants : les cliniciens en tirèrent immédiatement la leçon.

- De leur côté, les techniques de prospection immunologique se développant et leur application clinique s'intensifiant, le cadre nosologique des hypogammaglobulinémies s'étendait. ROSEN proposa alors en 1961 (168) pour ces différents syndromes où les modifications des gammaglobulines étaient dissociées, le terme plus précis de Dysglobulinémies.

+

+ +

Ainsi, ces quinze dernières années ont vu naître toute une variété d'hypo ou d'agammaglobulinémies; les observations cliniques et l'expérimentation animale isolèrent définitivement au sein de ces dernières une forme comportant une lymphopénie sanguine et tissulaire, justifiant le nom d'Alym - phocytose.

Devant l'évolution constamment mortelle de cette affection, les travaux de la restauration immunitaire de MILLER firent naître les plus grands espoirs. Actuellement, plusieurs observations font état de tentative théra - peutique. Mais la critique de leur résultat, malheureusement inopérant, nécessite une étude préalable de l'Alymphocytose en général, précisant la clinique, la biologie et surtout l'anatomo-pathologie pour donner toute leur signification aux résultats de la thérapeutique à visée étiologique.

MATERIEL D'ETUDE

Depuis 1950, une soixantaine d'observations sont connues. Hormis les deux observations exposées ci-dessus, nous en avons retenu 45 :

I.- 26 observations d'alymphocytose caractérisée, dont 7 font l'objet d'une thérapeutique de restauration immunitaire.

II.- 5 observations atypiques,

III.- 14 observations d'enfants qui, vaccinés contre la variole ou par le B.C.G., ont fait, soit une "vaccine extensive" (9), soit une "Bécégite mortelle" (5); un cas de vaccine gangréneuse fait également l'objet d'une tentative thérapeutique.

Le total de 47 observations constitue un nombre suffisant pour donner aux résultats une valeur significative.

Dans leur choix, certaines risquent d'élever des objections en rapport avec certaines lacunes biologiques ou anatomiques, voire avec les hésitations que les auteurs auront pu formuler sur le diagnostic (Observ.N°9).

En fait, parmi les formes atypiques nous rapportons, les "classiques" de l'alymphocytose ; en ce qui concerne les vaccines extensives et les Bécégites mortelles, sur environ une vingtaine de cas rapportés, nous ne retenons que celles où les arguments sont suffisants pour se permettre d'établir avec VILLEMIN (195) :

1.- Qu'en ce qui concerne la vaccination jennerienne :

" Les lymphocytes sont, pour l'immunité vaccinale, nécessaires et suffisants à eux seuls, même s'ils ne forment pas d'anticorps spécifiques,

" Les immunoglobulines ne sont pas indispensables à cette immunité et sont incapables de remplacer efficacement la fonction lymphocytaire lorsque celle-ci fait défaut ".

2.- Qu'en ce qui concerne la vaccination par le B.C.G. " d'une part, les études poussées du vaccin, dans chaque cas particulier, n'ont pu le rendre responsable de la Bécégite disséminée ; d'autre part, les agammaglobulinémiques purs se comportent normalement, non seulement en face du B.C.G., mais encore du Bacille de KOCH lui-même ".

ETUDE CLINIQUE, HEMATOLOGIQUE, IMMUNOLOGIQUE ET ANATOMIE-PATHOLOGIQUE DE 45 OBSERVATIONS D'ALYMPHOCYTOSE

I.- ETUDE ANALYTIQUE

II.- ESSAI DE SYNTHESE

I.- ETUDE ANALYTIQUE

A.- EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

L'étude aussi complète que possible de la Maladie de GLANZMANN et RINIKER nécessite que soient englobées dans son analyse les huit observations comportant une thérapeutique à visée étiologique. Leur intérêt nous invite à les exposer en premier.

I.- OBSERVATIONS AVEC TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

OBSERVATION N° 3

ROSEN-GITLIN et JANEWAY - 1962 (169)

GITLIN-ROSEN et JANEWAY - 1964 (79)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE (Cf. Tableau)

- Il s'agit d'un garçon de race blanche, né fin 1960 et bien portant les trois premiers mois.
- La maladie est inaugurée au troisième mois par une toux sèche permanente, une infection des voies aériennes supérieures résistant aux antibiotiques, un muguet buccal rebelle et des vomissements itératifs.

- EVOLUTION :

Malgré ces troubles, la croissance staturopondérale ne sera stoppée qu'au sixième mois (8 kg.)

A 10 mois, la survenue d'une bronchopneumopathie bilatérale sensible aux antibiotiques fait découvrir :

. sur plusieurs hémogrammes :

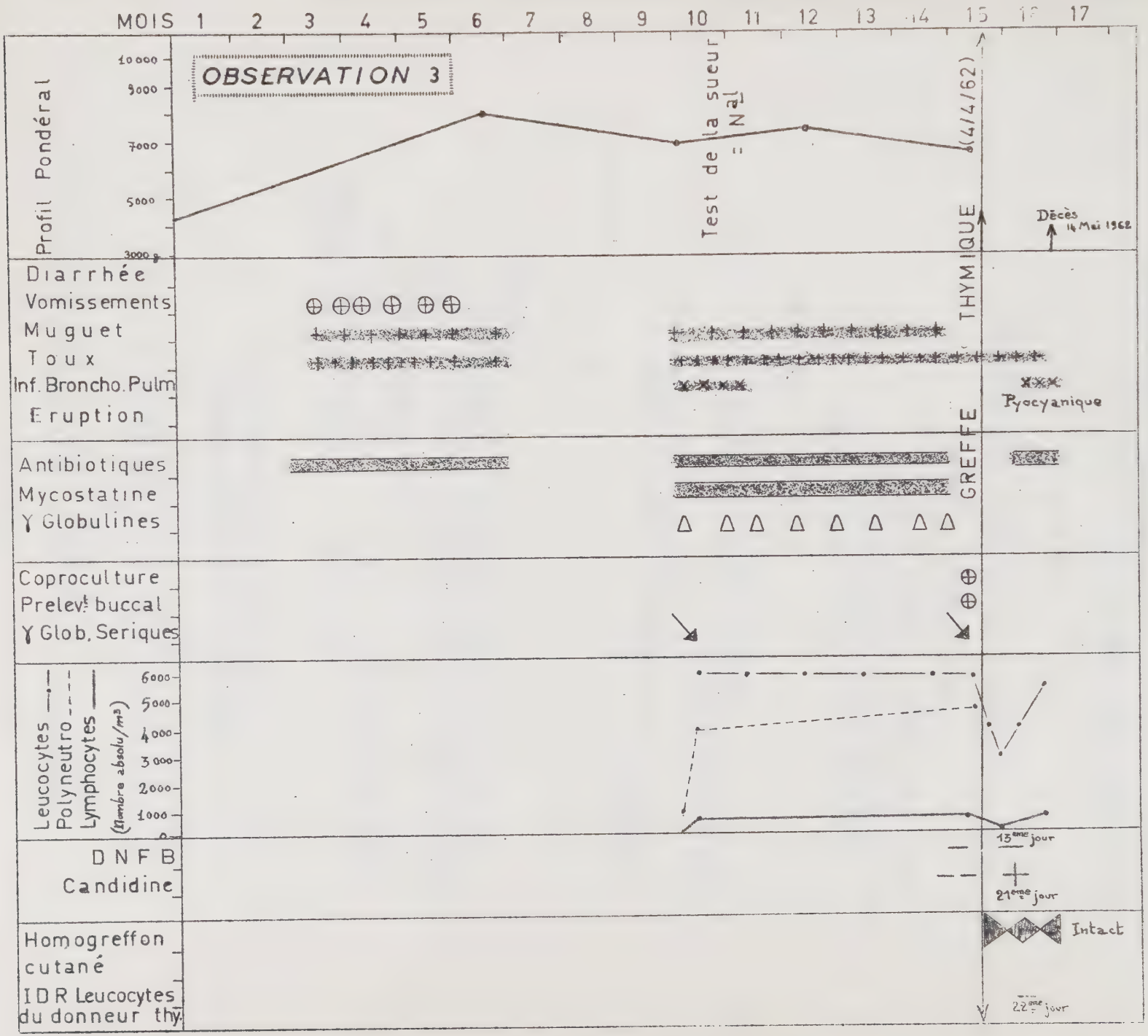
- une hémoglobine à 11 g. %
- une leucocytose normale, mais une granulopénie neutrophile oscillant de 800 à 3900 éléments/mm3
- une lymphopénie relative et absolue de 0 à 600/mm3
- un chiffre de monocytes, normal.

. à l'électrophorèse desprotéines = une hypogammaglobulinémie à 3 - 4 % (2 g. °/°°).

. Le test de la sueur est normal.

La persistance de la toux et du muguet conduisent à un traitement continu et inefficace de :

- pénicilline et mycostatine,
- à partir du 10ème mois, de gammaglobulines (6 ml toutes les trois semaines).


MOIS 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
OBSERVATION 3
Profil Pondéral
10000
9000
7000
5000
3000 g
Test de la sueur = NaCl
(4/4/62)
THYMIQUE
Décès 14 Mai 1962
Diarrhée
Vomissements
Muguet
Toux
Inf. Broncho. Pulm
Eruption
Pyocyanique
GREFFE
Antibiotiques
Mycostatine
γ Globulines
Coproculture
Prelev.t buccal
γ Glob. Seriques
Leucocytes
Polyneutro
Lymphocytes
(Nombre absolu/m³)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
13ème jour
DNFB
Candidine
21ème jour
Homogreffon cutané
Intact
IDR Leucocytes du donneur thy.
22ème jour

A 15 mois, l'HOSPITALISATION est nécessitée par un état marastique (4100 g.).

- A l'EXAMEN CLINIQUE :

. Moniliase buccale généralisée du tube digestif (Candida Albicans dans le suc gastrique et les selles).

. Râles pulmonaires bilatéraux et diffus ; images radiologiques d'infiltrats interstitiels et péribronchiques.

. Amygdales toutes petites; petits ganglions en grains de plomb.

. Abdomen discrètement distendu alors qu'il n'existe pas de diarrhée ;

. Foie débordant de 4 cm.

- EXAMENS PARACLINIQUES :

. Hémogramme : G.B. : 5.900 ; P.N. : 78 % (4602); PE : 2 % (118)

Lymphocytes : 10 % (590); Monocytes : 10 % (590).

. Immunoélectrophorèse chimique :

Gammaglobulines : 2,20 g./l. (dont la moitié exogènes)

. Groupe sanguin : A ; absence d'isoagglutinines anti B dans le sérum.

. Tests cutanés d'allergie retardée :

1.- Candidine : 2 tests restent négatifs.

Les mêmes tests avec le même antigène sont pratiqués chez des témoins :

- 5 sujets normaux de 1 à 3 ½ ans, sortant d'infections respiratoires sévères ;

- 7 sujets de 3 ½ à 18 ½ ans, présentant une A-gammaglobulinémie congénitale, avec taux lymphocytaire normal .

Les 12 présentent une réaction positive au bout de 24 heures.

2.- Une sensibilisation aux D N F B et D N C B ne provoque pas dix jours plus tard d'allergie de contact. (DNFB dilué au 1/1000 et au 1/100) alors que 5 des 7 agammaglobulinémiques réagissent au 1/1000.

Une CREFFE THYMIQUE est pratiquée à 15 mois ½.

- Le donneur a 5 mois et est opéré pour une cardiopathie congénitale ;
- Le greffon pèse 5 grammes ; des tranches sont implantées dans le tissu sous-cutané de la cuisse, au-dessus et un centimètre au-dessous de l'arcade crurale, trois tranches en profondeur sous le fascia lata.
- Simultanément, deux greffons cutanés du même donneur, l'un épais, l'autre mince, sont apposés sur la face antérieure de la cuisse (3 mm x 25 mm ; il s'agit, en fait, d'un même lambeau cutané dont l'épaisseur est taillée en escalier).

- EVOLUTION APRES LA GREFFE THYMIQUE :

- Les troubles respiratoires persistent, de même que la leucopénie (2900 à 5300) et la lymphopénie (60 à 550); le taux d'hémoglobine oscille entre 10,8 g. et 11,3 g. %, la réticulocytose autour de 3,8 %.

  L'examen immunochimique des gamma globulines reste à 2,20 g./l.

- Greffon cutané : les points de suture disparaissent en une semaine ; par la suite, il restera "rose" et vivant sans signes de rejet.

- Greffons thymiques : seul, l'inférieur reste palpable au-delà de 7 jours.

- Le 13ème jour, un nouveau test à la D N F B reste négatif (trois semaines après la sensibilisation).

- Le 22ème jour sont pratiqués :

  . un test cutané à la Candidine qui donne d'abord une réaction positive discrète mais réelle (diamètre de l'érythème 15 mm, de l'induration : 6 mm) et 24 heures après une réaction franche (respectivement 30 et 15 mm). La forte allergie du donneur au même antigène et le même jour laisse penser que s'est accompli un transfert passif de l'allergie retardée.

  . une intradermoréaction de 0,01 ml d'une solution contenant 5×10^6 leucocytes du donneur dans 50 % de son plasma : elle reste négative.

- La mort survient le 40ème jour, le petit malade étant emporté par une pneumonie à pyocyanique avec coeur pulmonaire aigu survenue le 24ème jour. Jusqu'au décès, la lymphopénie persiste et l'homogreffe cutanée reste intacte sans aucun signe de rejet.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

- THYMUS : moins de 1 g.; absence de thymocytes; absence de corpuscules de Hassal.

- Ganglions lymphatiques, rate, tractus digestif :

  absence de follicules lymphoïdes ; absence de petits lymphocytes et de plasmocytes.

- Greffon thymique :

  Diminué de volume; architecture conservée ; différenciation corticomédullaire persistante avec corpuscules de Hassal, apparemment normaux mais, par contre, diminution du nombre des petits lymphocytes du Cortex.

- Homogreffe cutané : pas de signes histologiques de rejet.

— EN RESUMÉ —

- Agammaglobulinémie avec lymphppénie, et aplasie thymique et lymphoplasmocytaire, dont le début clinique s'est manifesté, chez un nourrisson de sexe masculin à l'âge de trois mois.

  L'évolution, mortelle à l'âge de 17 mois, est caractérisée par une moniliase généralisée, des bronchopneumopathies récidivantes, une tendance à la neutropénie.

- Une greffe thymique, pratiquée à 15 mois ½, si elle transfère une allergie passive à la Candidine, ne corrige pas, par contre, la lymphopénie et ne confère pas au sujet un pouvoir immunitaire actif comme en font foi l'évolution inexorable des signes cliniques et la tolérance de l'homogreffe cutanée jusqu'à la mort, soit 40 jours après.

- Le décès n'est pas imputable de façon évidente, soit à l'infection à pyocyanique, soit à la maladie elle-même, soit à une réaction du greffon contre l'hôte et, en effet, le patient, dans cette dernière hypothèse, n'a pas développé d'allergie aux leucocytes du donneur injectés en I D R.

OBSERVATION N° 4

ALLIBONE - GOLDIE et MARMION

1964 (2)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, né le 1er Janvier 1960, de parents consanguins, mais dont les gammaglobulines sont normales. (Mère : 5,20 g. °/°° ; père : 8,40 g. °/°°).

  Une soeur, née un an et demi auparavant, est décédée à l'âge de 10 mois d'une infection à Pneumocoocystis Carinii; on a peu de détails biologiques sur sa maladie, mais l'hémogramme, pratiqué 7 jours avant le décès, montre un chiffre normal de lymphocytes (G.B. : 17.800 ; P.N. : 80 %; Lymphocytes : 14 %, soit 2492/mm3 ; monocytes : 6 %).

  L'autopsie n'intéressa pas la loge thymique; par contre, on nota la pauvreté en lymphocytes de la pulpe rouge des corpuscules de Malpighi constitués presqu'uniquement de cellules réticulaires.

  Le vaccin antivariolique pratiqué deux fois, aux 50ème et 58ème jours, resta sans succès.

- La vaccination antivariolique est pratiquée à 2 mois ½ (17 Mars) mais n'évolue pas normalement.

  En effet, trois semaines après, la survenue de vomissements et de diarrhée nécessite son hospitalisation le 23 Avril 1960.

- EXAMEN CLINIQUE :

  - Le vaccin est le siège d'une ulcération (3,5 X 2,5 mm) et, le 1er Mai, éclate une vaccine très fébrile, qui, d'abord localisée à l'occiput et aux fesses, se généralise en 27 jours.

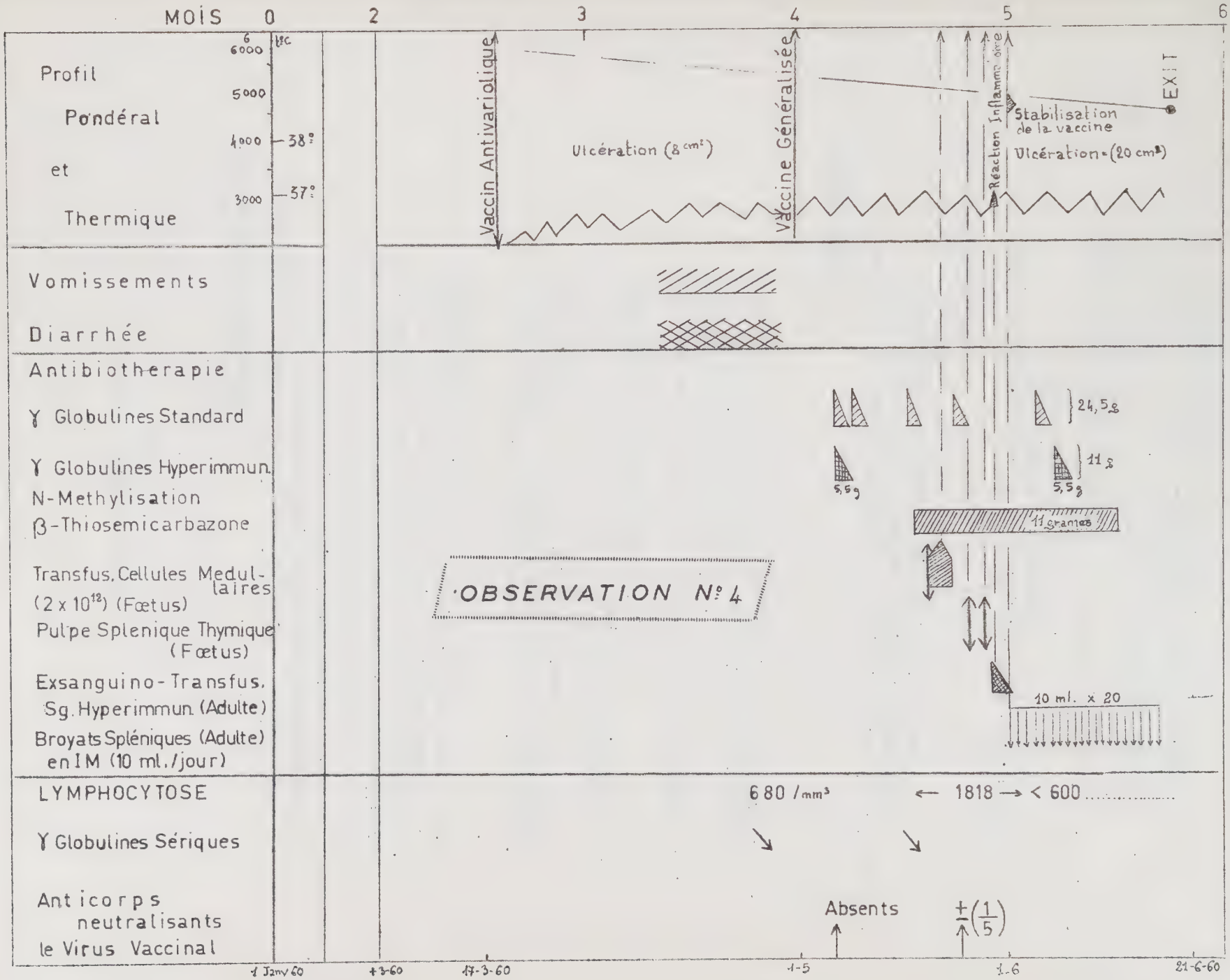
Examens complémentaires :

. Hémogramme : Hb : 9,28 g. % ; G.B. : 3.400 ; P.N. : 75 % (2550)
P.E. : 1 % (34); Lymphocytes : 20 % (680/mm3)
Monocytes : 4 % (136).

. Immunoélectrophorèse (gel d'amidon) 75 gammaglobulines : 2 g. °/°°
Dosage immunochimique : 1,20 g. °/°°

. Groupe sanguin : A Rh + ; absence d'isoagglutinine anti-B.

. Prélèvement du vaccin, des vésicules, du sang, et inoculation à la membrane chorio-allantoïdienne d'embryon de poulet : ovoculture positive.


MOIS 0
2
3
4
5
6
Profil Pondéral et Thermique
6000
5000
4000
3000
38°
37°
Vaccin Antivariolique
Ulcération (8 cm²)
Vaccine Généralisée
Réaction Inflammatoire
Stabilisation de la vaccine
Ulcération (20 cm²)
EXIT
Vomissements
Diarrhée
Antibiotherapie
γ Globulines Standard
γ Globulines Hyperimmun.
N-Methylisation
β-Thiosemicarbazone
Transfus. Cellules Medullaires (2 x 10¹²) (Fœtus)
Pulpe Splenique Thymique (Fœtus)
Exsanguino-Transfus. Sg. Hyperimmun. (Adulte)
Broyats Spléniques (Adulte) en IM (10 ml./jour)
24,5 g
11 g
5,5 g
5,5 g
11 grammes
10 ml. x 20
OBSERVATION N° 4
LYMPHOCYTOSE
680 /mm³
← 1818 → < 600
γ Globulines Sériques
Anticorps neutralisants le Virus Vaccinal
Absents
± (1/5)
1 Janv 60
+3-60
17-3-60
1-5
1-6
21-6-60

• Anticorps sériques neutralisant le virus vaccinal : recherche négative 49 jours après la vaccination.

Un traitement symptomatique est institué le 5 Mai :

- Antibiothérapie continue ;
- Gammaglobulines standards et hyperimmunisées, ce qui a pour effet de transmettre une légère capacité de neutralisation du développement du virus vaccinal (1/5).
- Devant l'inefficacité de celles-ci, on commence, le 17 Mai, un dérivé de la thiosemicarbazone.

- Le 19 Mai, 62 jours après la vaccination : TRANSFUSION DE CELLULES MEDULLAIRES en provenance d'un foetus de 12 semaines ; 80 % des 2 x 10^{12} cellules sont vivantes au moment de la transfusion.

- Les 23 et 25 Mai, on injecte en intra-musculaire dans les muscles abdominaux 4 ml de PULPE SPLENIQUE et THYMIQUE, provenant d'un foetus de 12 semaines ; l'examen d'un échantillon confirme la présence de nombreux lymphocytes viables.

- Le 27 Mai, une Exsanguino Transfusion est pratiquée avec du sang frais d'adulte récemment vacciné contre la variole ; elle fait apparaître une réaction inflammatoire de courte durée autour des éléments cutanés.

- Du 30 Mai au 20 Juin , une injection I.M. quotidienne de 10 ml d'une suspension de tissu splénique provenant d'une rate d'adulte traumatisé, permet de stopper l'évolution des lésions existantes et d'empêcher l'apparition de nouveaux éléments.

- Mais aucune de toutes ces thérapeutiques n'améliora les troubles digestifs ou l'état général.

L'enfant meurt le 21 Juin 1960 à 5 mois trois semaines ; 3 mois et 4 jours après la vaccination dans un état de cachexie prononcée (4.500 g.) avec discret ictère.

L'ulcération vaccinale mesure : 5 X 4 cm.

La lymphopénie persiste jusqu'à la mort (<600), sauf une poussée isolée à 1.818 lymphocytes/mm3 pour 1 leucocytose à 10.100.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- VESICULES VACCINALES disséminées :

- cutanées et muqueuses (palais, larynx, coecum)
- pleurales et lobaires inférieures gauches.
- exsudats inflammatoires dépourvus de lymphocytes.

Les ovocultures à partir de prélèvements post-mortem restent très pauvres.

II.- ORGANES LYMPHOÏDES

- Thymus : absent
- Rate et ganglions :
  . Très rares lymphocytes
  . Hyperplasie réticulaire.
- Amygdales et muqueuses intestinales :
  Absence complète de formations lymphoïdes.

III.- MOELLE OSSEUSE :

- Absence de lymphocytes
- Les autres lignées sont normalement représentées.

IV.- FOIE :

- quelques îlots graisseux
- quelques petites plages dispersées de nécrose
- "thrombi" biliaires.

V.- POUMONS : - Abcès purulents à Cocci Gram +

V.- TISSUS MUSCULAIRES, sièges des injections intramusculaires :

- de cellules spléniques d'adulte : quelques lymphocytes
- de cellules spléniques foetales : absence de lymphocytes.

EN RESUMÉ

- Enfant de sexe masculin bien portant jusqu'à la vaccination antivarialique pratiquée à 2 mois ½.

  L'évolution locale creusante conduit au diagnostic d'alymphocytose 43 jours plus tard, avec un taux subnormal de gamma-globulines sériques.

- Le traitement de restauration immunitaire débuté à 4 mois ½ comporte successivement : 2×10^{12} cellules médullaires foetales en transfusion, 8 ml de pulpes splénique et thymique foetales, enfin 20 injections intra-musculaires de tissu splénique adulte : seules, ces dernières stoppent l'extension de la vaccine cutanée, mais aucune de ces thérapeutiques n'évite la cachexie progressive qui entraîne le décès 33 jours après la transfusion de moëlle.

- L'autopsie révèle une aplasie thymique et lymphoplasmocytaire et une vaccine viscérale peu disséminée.

OBSERVATIONS N° 5 ET N° 6

HITZIG - KAY - COTTIER 1965 (104)

Les auteurs rapportent deux cas de lymphocytophtisie survenue chez deux soeurs dont les parents, bien portants, sont cousins germains. Ce sont les 6ème et 7ème enfants d'une fratrie de 7; deux soeurs sont décécées en bas âge d'alymphocytose.

PREMIER ENFANT

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Le diagnostic est établi à l'âge de 4 mois sur les résultats d'examens pratiqués systématiquement :

  - Lymphopénie de 650 éléments/mm3
  - Hypogammaglobulinémie de 1 g.°/°° (un dosage à la naissance montrait 10 g. °/°°)

- Les premiers troubles apparaissent à 5 mois chez un beau bébé de 6.700 g. pour 61 cm., avec :

  . Pneumopathie dyspnéisante (foyer apical gauche ; emphysème diffus);

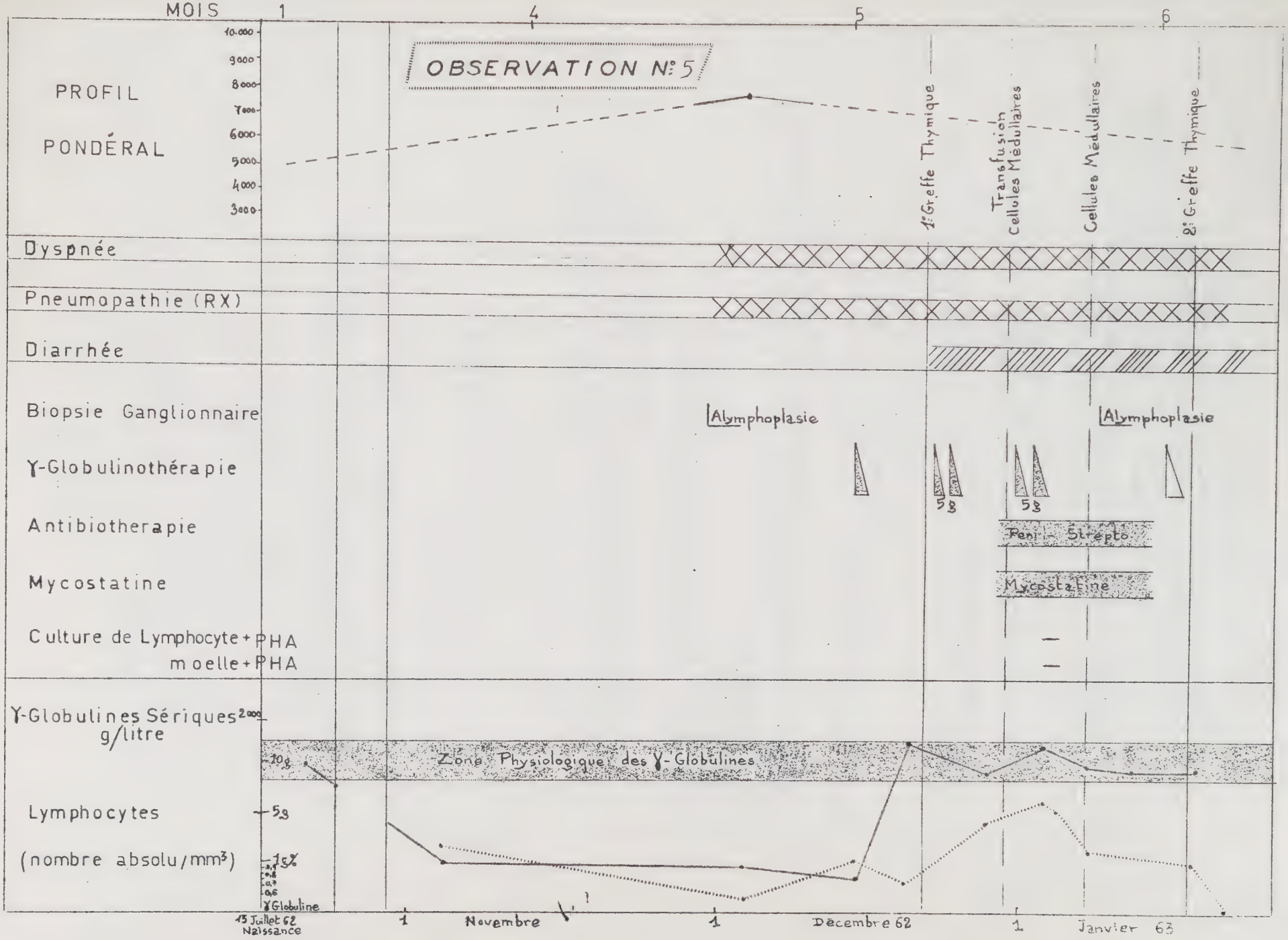
  . Leucocytose à 5.600/mm3; Lymphocytes : 140/mm3.

  . Absence de 3 immunoglobulines.

  . Biopsie ganglionnaire :

  - architecture à peine reconnaissable ; capsule mince.
  - absence de lymphocytes,
  - un sinus périphérique, vide
  - hypertrophie réticulaire,
  - absence de follicules primaire et secondaire,
  - absence de plasmocytes.

  . Deux hémogrammes pratiqués dans la quinzaine suivante montreront la persistance de la lymphopénie à 500 et 300/mm3.


MOIS
1
4
5
6
OBSERVATION N° 5
PROFIL PONDÉRAL
10.000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
1° Greffe Thymique
Transfusion Cellules Médullaires
Cellules Médullaires
2° Greffe Thymique
Dyspnée
Pneumopathie (RX)
Diarrhée
Biopsie Ganglionnaire
Alymphoplasie
Alymphoplasie
γ-Globulinothérapie
5g
5g
Antibiotherapie
Peni - Strépto
Mycostatine
Mycostatine
Culture de Lymphocyte + PHA
moelle + PHA
γ-Globulines Sériques g/litre
2000
10g
Zone Physiologique des γ-Globulines
Lymphocytes
5g
(nombre absolu/mm³)
1500
1000
800
600
γ Globuline
13 Juillet 62 Naissance
1 Novembre
1 Décembre 62
1 Janvier 63

- L'injection de gammaglobulines remonte le taux sérique de 0,66 g.°/°° à environ 11 g.

- A 5 mois et 8 jours : Première GREFFE THYMIQUE ; le greffon provient d'un foetus mâle de 20 semaines (césarienne) et est implanté dans le muscle grand droit gauche.

. Dans les suites de la greffe :

1.- Cinq grammes de gammaglobulines maintiennent le taux sérique à la normale.

Une discrète ascension des lymphocytes s'amorce (700, puis 800/mm3 au 7ème jour).

2.- Mais l'état général s'aggrave :

. des épisodes diarrhéiques font fléchir la courbe pondérale,

. les signes respiratoires s'accentuent et l'opacité pulmonaire persiste.

- Les 9ème et 17ème jours après la greffe, on pratique :

= DEUX TRANSFUSIONS DE CELLULES MEDULLAIRES ,

provenant des moelles humérale et fémorale du même donneur. Simultanément sont prescrits pénicilline, streptomycine, mycostatine et ga gammaglobulines.

. 24 heures avant la deuxième transfusion, les lymphocytes étaient à 1200/mm3 et les gammaglobulines à 12 g./l.

. Pendant les 15 jours qui suivent, l'état général reste précaire, les autres troubles persistent.

Le taux sérique des IgG reste normal, mais la lymphopénie s'aggrave à 1.000 puis à 550/mm3 dix-neuf jours après la greffe.

- Le 30ème jour après la première greffe , on pratique une

Seconde GREFFE THYMIQUE

1.- L'examen histologique du premier greffon montre l'absence de signes de rejet; le tissu est vivant, bien vascularisé ; on reconnaît entre les fibres du muscle strié des amas lobulaires de tissu réticulaire avec quelques îlots disséminés de lymphocytes. Par contre, la différenciation cortico-médullaire a disparu, de même que les corpuscules de Hassal (en supposant qu'ils existaient dans le thymus foetal).

2.- La biopsie d'un second ganglion ne montre pas de modification par rapport à la première, si ce n'est la présence de quelques lymphoblastes et lymphocytes, et de quelques plasmocytes immatures.

- Le décès survient quelques jours plus tard dans un tableau d'insuffisance respiratoire, à l'âge de 6 mois 1/4, cinq semaines après la première greffe, une semaine après la seconde. (L'autopsie n'a pas été pratiquée).

EN RESUMÉ

- Nourrisson de sexe féminin qui présente, à l'âge de 4 mois, les stigmates biologiques de l'alymphocytose mais non les signes cliniques; ceux-ci n'apparaissent qu'à 4 mois ½, à traduction respiratoire et concordent avec une agammaglobulinémie, une lymphopénie sévère et une aplasie lymphoïde à la biopsie ganglionnaire.

- Deux greffes de thymus foetaux pratiquées à 30 jours d'intervalle et une transfusion de cellules médullaires adultes intercalaire, n'atténuent pas le tableau clinique; au contraire, apparaissent des épisodes diarrhéiques, malgré les traitements symptomatiques, dont des gammaglobulines qui expliquent probablement le taux normal des immunoglobulines en fin d'évolution.

  Une tentative de culture de lymphocytes sanguins échoue.

DEUXIEME ENFANT

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE (Cf. Tableau)

- Soeur cadette de la précédente, les stigmates biologiques de l'affection sont recherchés dès sa naissance et malheureusement trouvés :

  . Lymphopénie à 450 éléments/mm3 pour une leucocytose de 7.500 blancs.

  . Aplasie lymphoïde à la biopsie ganglionnaire.

  . Par contre, taux normal, voire élevé des gammaglobulines sériques qui le restera pendant 45 jours.

- Hormis une séborrhée, le nouveau-né ne présente aucun trouble évocateur d'alymphocytose. Les auteurs, voulant mettre à profit ce diagnostic ultra-précoce, pratiquent dans les premiers jours :

  une GREFFE THYMIQUE ;

  cinq thymus de foetus mâles, âgés de 12 à 19 semaines, sont greffés dans le muscle grand droit; une homogreffe cutanée, en provenance d'un petit garçon, est également effectuée.

. Pendant les trois semaines consécutives à la greffe :

- le chiffre des lymphocytes reste aussi bas,
- le taux des globulines sériques d'origine maternelle continue de baisser,
- la greffe cutanée est tolérée,
- il n'apparaît pas de réaction positive deux semaines après une sensibilisation au D N F B induite neuf jours de suite.

- Au 50ème jour de la vie, on perfuse un BROYAT DE 5 THYMUS FOETAUX mâles âgés de 14 à 20 semaines.

. Mais, dans le courant des trois semaines qui lui font suite :

- le chiffre des lymphocytes reste inférieur à 1.000/mm3
- l'électrophorèse sur papier montre un taux de gamma - globulines inférieur à 1 g./l.
- les 3 immunoglobulines sont absentes à l'immunoélectrophorèse.
- Une seconde biopsie ganglionnaire révèle le même aspect d'alymphoplasie.

. On injecte en deux fois 3,2 g. de gammaglobulines standards.

- A 3 mois = SECONDE GREFFE THYMIQUE ; le greffon unique provient d'un foetus mâle de neuf semaines et demie.

Simultanément, on perfuse un BROYAT DE CELLULES HEPATIQUES provenant de la moitié du foie du même foetus.

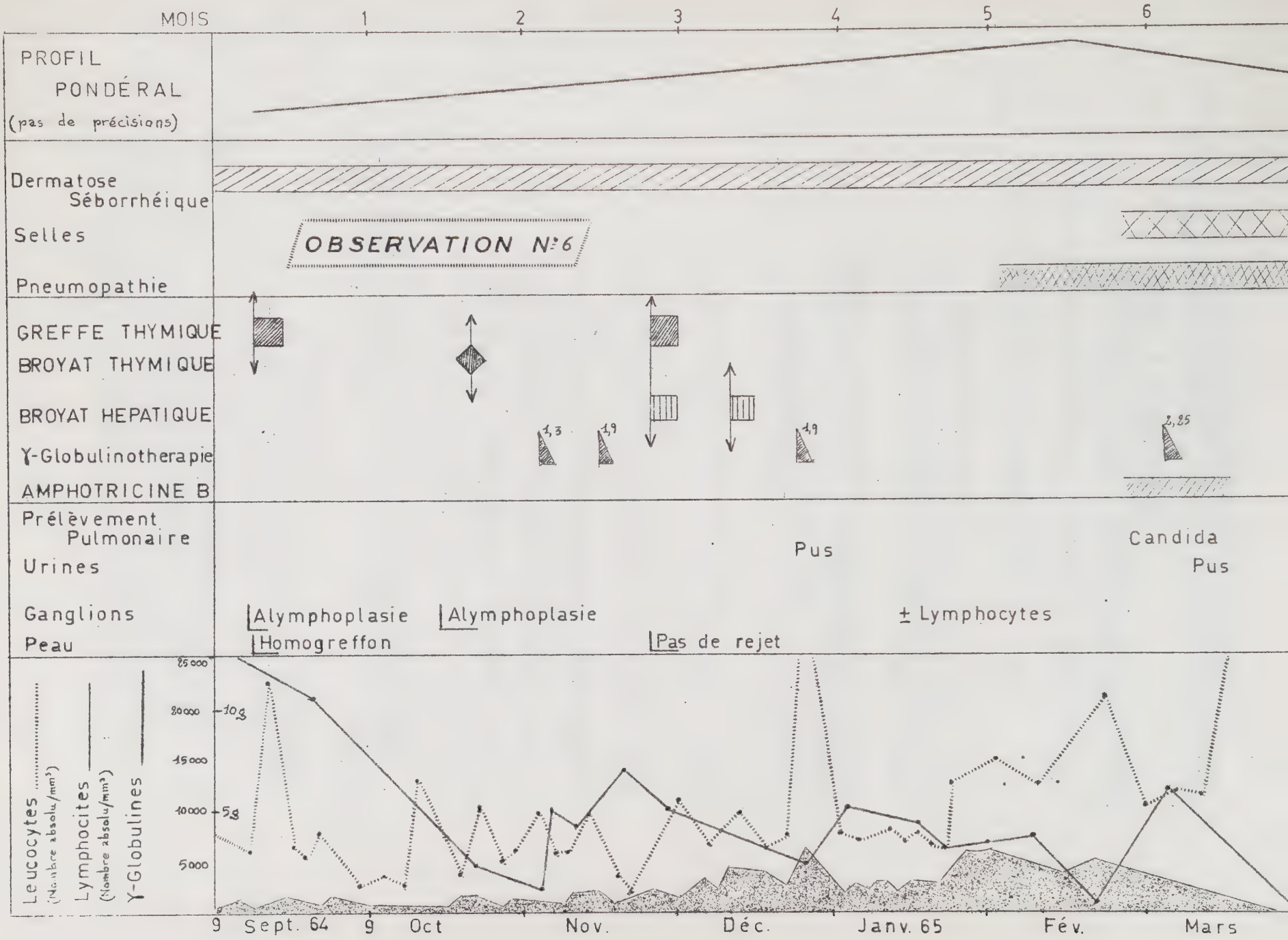
. Le même jour, une partie de l'homogreffe cutanée, toujours bien vivante, mais délimitée du reste de la peau par un fin sillon, est prélevé pour étude histologique : aucune réaction de rejet n'est mise en évidence.

- A 3 mois ½, un BROYAT de l'autre moitié du FOIE est perfusé.

A cette époque, il semble permis d'escompter un succès, en effet :

. si l'ascension pondérale est lente, l'état général est satisfaisant et les selles sont normales. La dermatose séborrhéique persiste, mais très modérée.

. si le taux sérique des gammaglobulines n'est maintenu qu'artificiellement, du moins n'y a-t-il pas d'infection sévère : un accès de pyurie au 45ème jour fut jugulé.


MOIS
1
2
3
4
5
6
PROFIL PONDÉRAL
(pas de précisions)
Dermatose Séborrhéique
Selles
Pneumopathie
OBSERVATION N°6
GREFFE THYMIQUE
BROYAT THYMIQUE
BROYAT HEPATIQUE
γ-Globulinotherapie
AMPHOTRICINE B
1,3
1,9
1,9
2,25
Prélèvement Pulmonaire
Urines
Pus
Candida
Pus
Ganglions
Peau
Alymphoplasie
Homogreffon
Alymphoplasie
Pas de rejet
± Lymphocytes
Leucocytes (Nombre absolu/mm³)
Lymphocites (Nombre absolu/mm³)
γ-Globulines
25000
20000
15000
10000
5000
10g
5g
9 Sept. 64
9 Oct
Nov.
Déc.
Janv. 65
Fév.
Mars

• surtout, le chiffre des lymphocytes sanguins remonte après la seconde greffe et restera presque normal, voire élevé, pendant la fin de l'évolution.

Cependant :

• si la vaccination par les anatoxines diphtérique et tétanique déclenchent une discrète mais réelle montée des anticorps, sans gamma-globulinéthérapie dans les trente jours précédents, avec comme taux :

- anticorps antidiphtériques = 0,002 I.U./ml.avant la vaccination
  0,007 I.U./ml. après;

- anticorps antitétaniques : = 0,0025 I.U./ml. avant et
  0,5 I.U./ml. après ;

• si l'examen histologique d'un ganglion prélevé à 4 mois ½ décèle une discrète augmentation des lymphocytes tissulaires,

par contre :

- ni la réaction cutanée au C N F B, après neuf sensibilisations consécutives et tests deux semaines après, ne devient positive;

- ni la culture de lymphocytes sanguins et médullaires en pré - sence de phytohémagglutinine ne donne un résultat positif. (absence de transformation).

- Finalement, au 5ème mois, s'installe progressivement un tableau d'insuffisance respiratoire. Les prélèvements bactériologiques restant stériles, seule, la ponction-biopsie pulmonaire permet de découvrir une Candi - dose qui va emporter la petitemalade, malgré les perfusions d'ampho - téricine B, dans un tableau de pneumopathie interstitielle et de diarrhée sévère.

(L'Autopsie ne fut pas pratiquée)

EN RESUMÉ

- Il s'agit d'une alymphocytose avec agammaglobulinémie dépistée chez un nourrisson de sexe féminin, dont deux soeurs aînées sont décédées de la même affection et qui se caractérise :

  - par la précocité du diagnostic : à la naissance,
  - par la précocité du premier acte thérapeutique : au 8ème-10ème jour,
  - par la multiplicité des gestes thérapeutiques et leur diversité ;
  - par la très longue survie ; (la plus étendue connue), avec l'apparition tardive des symptômes cliniques habituels ;
  - par un chiffre subnormal des lymphocytes circulants ; mais l'échec de leur culture en présence de P.H.A. ne permet pas d'en tirer des conclusions, d'autant que les tests d'allergie retardée restèrent négatifs.

OBSERVATION N° 7

ROSEN - GOTOFF - CRAIG -
RITCHIE - JANEWAY - 1966 (171)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE (Cf. Tableau)

- C.A. est un garçon de race noire, dernier né d'une fratrie de quatre ; un frère est décédé 16 mois auparavant d'infections récidivantes et de Candidase extensive tandis que sa soeur jumelle est en bonne santé à 3 ans ½. Cet antécédent reste isolé, malgré une grande famille comportant :

  . 12 frères et soeurs de la mère,

  . 11 enfants du côté paternel,

  . 34 cousins germains du côté maternel.

- Aucun renseignement sur la grossesse et la période néonatale immédiate (Mai 1964) n'est donné. Par contre, dès l'âge de 3 semaines, on signale quelques difficultés respiratoires.

  . A un mois ½, une dermite infectieuse du cuir chevelu cède aux antibiotiques locaux et généraux;

  . A deux mois ½, apparition d'une Candidase buccale, puis cutanée ;

  . A trois mois ½, une pneumopathie semble obéir à l'antibiothérapie, mais récidive à 4 mois ½ , de même que la moniliase cutanée : une nouvelle rémission est obtenue avec 13 ml. de gamma-globulines associées à la pénicilline - gautrisine.

- Ces affections successives conduisent au diagnostic à l'âge de six mois (Oct. 1964).

  . A l'examen :

  - Pas de retentissement staturo-pondéral (7.500 g. pour 68 cm)
  - muguet buccal à candida albicans ;
  - tirage intercostal et râles à la base droite avec, sur les clichés, accentuation bronchovasculaire importante.

  . Le diagnostic est porté sur :

  - l'absence clinique de ganglion et la petitesse des amygdales,
  - l'absence d'ombre thymique à la radio,
  - la lymphopénie : G.B. : 3.300 ; P.N. : 80 % ; lymphocytes : 9 % soit 297/mm3 (Cf tableau)

DATES 1964	HEMATOCRITE %	G. B.	LEUCOCYTES										PLAQUETTES
			POLY-NUCLEAIRES		POLY NEUTRO		META et MYELOCYTES		LYMPHOCYTES		MONOCYTES		
			%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	
7-10	34	3.300	82	2706	80	2640	2	66	9	297	9	297	175.000
20-10	41	4.500	71	3195	69	3105	2	90	11	495	18	810	80.000
1-11	32	4.250	92	3910	80	3400	12	510	6	255	2	85	55.000
6-11	33	5.000	92	4600	54	2700	38	1900	1	50	7	350	53.000
10-11	GREFFE THYMIQUE												
13-11	30	9.800	85	8330	30	2940	55	5390	4	392	11	1078	90.000
17-11	29	18.900	95	17955	30	5670	65	12285	1	189	4	756	55.000
17-11	TRANSFUSION DE CELLULES MEDULLAIRES												
21-11	33	12.000	91	10920	36	4320	55	6600	0	0	9	1080	36.000
25-11	37	5.700	83	4731	9	513	74	4218	12	684	5	285	15.000
27-11	26	6.900	74	5106	4	303	70	4830	22	1518	4	303	28.000

OBSERVATION N° 7

Malgré une discrète amélioration de l'état général, après une nouvelle injection de gamma-globulines et une antibiothérapie par Peni-Strepto, les images pulmonaires persistent, la Candidase s'étend la lymphopénie persiste et l'enfant perd 500 g. en 21 jours.

A 6 mois, 3 semaines, l'infiltration pulmonaire disparaît et fait place à une diarrhée fébrile avec présence de Candida à la coproculture; l'électrophorèse sur papier montre une hypogammaglobulinémie à 2,6g/l.; la bilirubinémie est à 79 mg./l., donc 24 mg. de bilirubine directe ; les transaminases sont élevées.

Une troisième injection de 8 ml de gammaglobulines sera répétée deux semaines plus tard.

Une série d'examens explorant l'immunité du sujet sont pratiqués :

- L'immunoélectrophorèse répétée montre l'absence de $_2$M et $_2$A globulines; le dosage immunochimique un taux de gammaglobulines de 2.200 g./l. (dont 75 % proviennent des injections) et une $_1$C globuline à 1,500 g./l.
- Absence d'isoagglutinines anti A et B, de l'antigène de FORSSMANN, d'agglutinines paratyphiques AB ou D.
- Deux tentatives de sensibilisation cutanée au D N F B sont un échec.
- Trois I.D.R. à la Candidine sont négatives.
- Pas de transformation des lymphocytes en culture en présence de P.H.A.

- A 7 mois, une GREFFE THYMIQUE est effectuée ; des tranches de thymus de 3 à 5 mm d'épaisseur provenant, les unes d'un foetus femelle de 16 semaines, les autres d'une petite fille de deux mois opérée pour fistule trachéo-oesophagienne, sont implantées dans la région inguinale et la cuisse droites.

Dans les suites de la greffe :

- Diarrhée et fièvre persistent, une salmonelle ayant poussé à la coproculture deux jours auparavant (traitée par ampicilline et colimycine).
- Les chiffres des lymphocytes à 50 mm3 quatre jours auparavant, restent bas à 392 et 189.
- Trois tentatives de culture de leucocytes restent infructueuses.

- A 7 mois et 7 jours, on transfuse :

50×10^6 CELLULES MEDULLAIRES

d'origine maternelle, sans incident, malgré une incompatibilité dans le système A B O.

Dans les suites :

- L'Alymphocytose périphérique est absolue 4 jours après.
- Par contre, l'I.D.R. à la Candidine devient positive trois jours plus tard (Erythème et induration de 4 mm) et l'est à nouveau quatre jours plus tard, en sachant que la mère l'était la veille de la transfusion médullaire.

- La diarrhée s'aggravant, on transfuse, six jours plus tard, 100 ml de sang dont le donneur a été préalablement hyperimmunisé par le vaccin antityphique. L'état général s'améliore subitement l'état d'hydratation devient normal et permet la suspension intermittente des perfusions, la diarrhée cesse.
Quarante-huit heures après, on dénombre 684 lymphocytes au mm3, sans que les autres éléments figurés du sang n'augmentent (une neutropénie à 513 éléments/mm3 apparaît au contraire).

- Le 13ème jour après la transfusion de moëlle, réapparaissent :
  - la diarrhée,
  - des signes respiratoires qui traduisent l'existence d'un foyer envahissant le lobe supérieur droit ;

et s'y associent un oedème palpébral, un ictère, une tendance hémorragique aux points de piqûre.

Malgré les transfusions de sang total et de plaquettes, et la vitaminothérapie K, l'enfant meurt à 7 mois ½, 18 jours après la greffe thymique, 11 jours après la transfusion.

Mais, juste avant la décès, l'existence d'une lymphocytose à 1518 éléments/mm3, puis dépassant 2.500, permet d'entreprendre une culture des lymphocytes sanguins dont la réussite met en évidence, au niveau de 11 métaphases, un chimérisme :

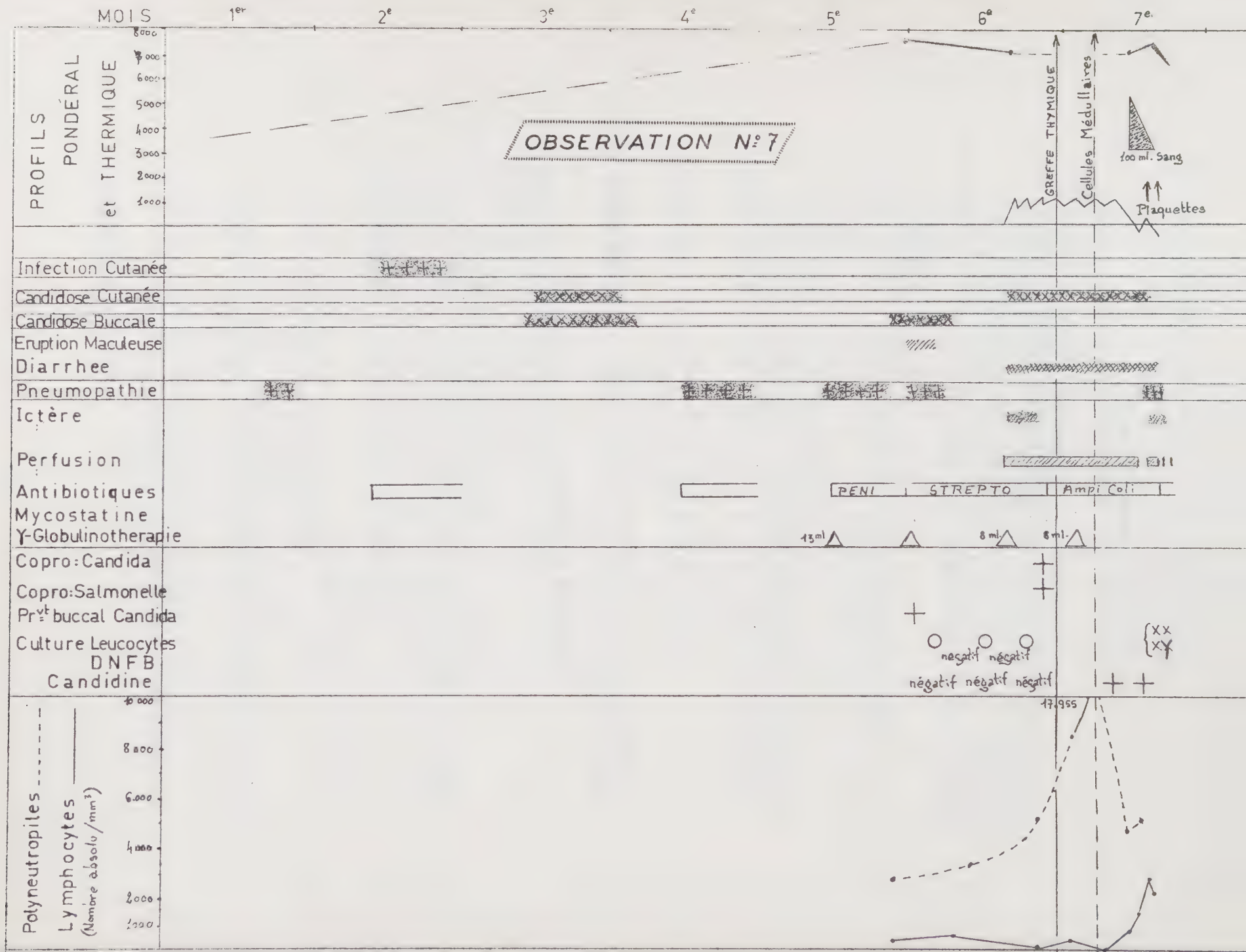
Chimérisme : 7 noyaux ont un caryotype XY
4 un caryotype XX.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- ABCES PULMONAIRE à pyocyanique.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- thymus : moins de 1 g. situé sous l'isthme thyroïdien
  - absence de lymphocytes,
  - absence de corpuscules de Hassal,
  - hyperplasie réticulaire, indifférenciée.


MOIS
1er
2e
3e
4e
5e
6e
7e
PROFILS PONDÉRAL et THERMIQUE
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
OBSERVATION N° 7
GREFFE THYMIQUE
Cellules Médullaires
100 ml. Sang
Plaquettes
Infection Cutanée
Candidose Cutanée
Candidose Buccale
Eruption Maculeuse
Diarrhee
Pneumopathie
Ictère
Perfusion
Antibiotiques
PENI
STREPTO
Ampi Coli
Mycostatine
γ-Globulinotherapie
13ml
8 ml
8 ml
Copro: Candida
Copro: Salmonelle
Prvt buccal Candida
Culture Leucocytes
DNFB
Candidine
négatif négatif
négatif négatif négatif
Polyneutropiles
Lymphocytes
(Nombre absolu/mm³)
10 000
8 000
6 000
4 000
2 000
1 000
17.955

- ganglions lymphoïdes :

  - aires ganglionnaires désertiques,
  - quelques ganglions latéro-aortiques de 3 mm de diamètre, sans follicules, sans lymphocytes.

- rate : - corpuscules de Malpighi constitués de macrophages chargés de pigment ferrique; sur une coupe, ils sont encerclés par des aires de nécrose.

  - absence de centre germinatif,
  - quelques rares lymphocytes, grands et petits.

- appendice : absence de structures lymphoïdes.

Aucune cellule thymique, appendiculaire ou ganglionnaire, n'a d'activité tinctoriale pour la pyronine, caractéristique de la réaction du greffon contre l'hôte.

III.- FOIE : Hyperplasie des cellules de Kupffer,

Nécrose et nécrobiose des cellules hépatiques.

IV.- GREFFON THYMIQUE : Tissu autolysé (le contrôle histologique du greffon avant qu'il ne soit greffé, était normal).

EN RESUMÉ

- Il s'agit d'un nourrisson de race noire, de sexe masculin, dont l'évolution clinique débute précocément à trois semaines, caractérisée par une candidose, des infections respiratoires récidivantes sensibles transitoirement aux gamma-globulines et à l'antibiothérapie, des troubles dyspeptiques.

- La lymphopénie, la négativité des tests cutanés d'allergie retardée, l'incapacité des lymphocytes à se transformer en culture confirme le diagnostic à six mois.

- Une greffe thymique à 7 mois, suivie d'une transfusion de cellules médullaires maternelles sept jours plus tard, sont suivies d'une lymphocytose satisfaisante, d'un transfert passif de l'allergie à la Candidine, d'un chimérisme, lymphocytaire sanguin. Mais l'évolution morbide reste inexorable et l'enfant meurt 18 jours après le traitement d'une aplasie thymique et lymphoplasmocytaire.

OBSERVATION N° 8

BETHENOD - NIVELON - GILLY - POUILLAUDE 1966

(24)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- SAV ... Béatrice, née à terme le 21 Janvier 1964, est le premier enfant de parents sains et non consanguins ; la grossesse a été normale; le poids de naissance de 2.650 g.
- Dès les premiers jours de la vie, les selles sont nombreuses et liquides, et l'hypotrophie se confirme les mois suivants : 3500 g. à 2 mois, 4.500 g. à 5 mois. A cette date, les troubles dyspeptiques se complètent, à l'origine de nombreuses prescriptions inopérantes.
- Devenue cachectique à 6 mois 21 jours (4.020 g. pour 60 cm) elle est hospitalisée le 14 Août:

. Examen : - Hormis la cachexie, l'examen clinique est normal, ORL également
- Absence de muguet et d'hépatomégalie,
- On ne perçoit ni ganglion, ni amygdales, ni végétations.
- Cliché thoracique, normal.

On soulève, devant la négativité de l'examen, une intolérance alimentaire congénitale, au saccharose.

. Mais les examens paracliniques conduisent rapidement au diagnostic :

. Hémogramme (17/8) (Cf. tableau)

. G.B. : 6.100; P.N. : 5.307 ; P.E. : 61 ; Lymphocytes : 61 éléments/mm3 - Monocytes : 671.

. Myélogramme : (décompte sur 1.000 éléments)

. lignées érythroblastique et granuleuse, normales.

. 11 lymphocytes; aucun plasmocyte.

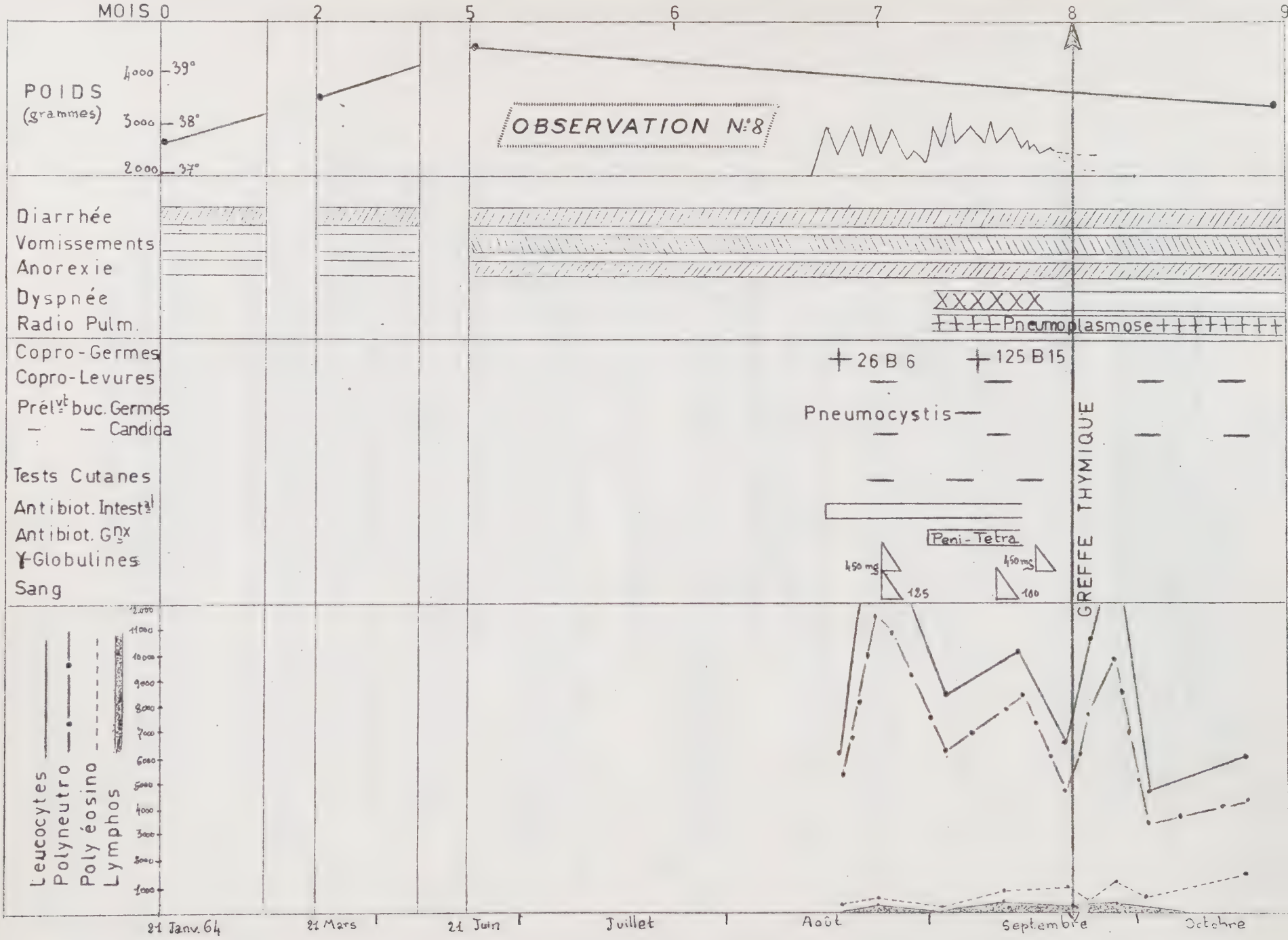
. Electrophorèse sur papier : protides totaux : 53 g./l.; gammaglobulines : 2 %, soit 1,06 g./l.

Electrophorèse libre : gammaglobulines : 2,5 %.

Immunoélectrophorèse : déficit des 3 immunoglobulines avec effondrement des IgG et des IgA.

DATES 1964	G. R.	G. B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES			
			Poly Neutro		Poly Eosino		Poly baso		Lymphocytes		Moy. Mono	Monocytes
			%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	%	Nbre absol	%	Nbre absolu		
17-8	5.022.000	6100	87	5307	1	61		0	1	61	0	671
21-8	3.310.000	16000	79	12640	3	480		0	2	320	0	2560
2-9	4.000.000	8400	73	6132	2	168		0	2	168	552	1680
14-9	4.450.000	10100	82	8282	8	808	1	101	2	202	404	303
19-9	3.830.000	6500	74	4810	13	845		0	1	65	325	455
19-9	GREFFE THYMIQUE											
22-9	3.210.000	10600	77	8162	5,5	590		0		0	?	848
26-9	3.940.000	13500	74	9990	8	1080		0	1	135	405	1080 + 810 myelocytes
2-10	3.960.000	4700	81	3807	11	517		0	1	47	47	282
16-10	4.700.00	6000	72	4320	23	1380		0		0	0	300

OBSERVATION N° 8


MOIS 0
2
5
6
7
8
9
POIDS (grammes)
4000
3000
2000
39°
38°
37°
OBSERVATION N°8
Diarrhée
Vomissements
Anorexie
Dyspnée
Radio Pulm.
XXXXXX
++++Pneumoplasmose++++++++
Copro-Germes
Copro-Levures
Prélvt buc. Germes
— — Candida
Tests Cutanes
Antibiot. Intestal
Antibiot. Gnx
γ-Globulines
Sang
+ 26 B 6
+ 125 B15
Pneumocystis
Peni-Tetra
450 mg
125
450 mg
100
GREFFE THYMIQUE
Leucocytes
Polyneutro
Poly éosino
Lymphos
21 Janv. 64
21 Mars
21 Juin
Juillet
Août
Septembre
Octobre

. Antistreptolysines = Taux nul.

. Groupe : O Rh + ; isoagglutinines anti A à ½ ; anti B à 1.

. Tests cutanés d'allergie retardée, aux antigènes microbiens et mycosiques.

- Un traitement symptomatique est entrepris pendant trois semaines :

. Antibiothérapie intestinale discontinue en raison de surinfections à colibacilles 26B6 et 125B15.

- Transfusions de sang le 22 Août et le 18 Septembre (125 et 100 ml.)

- Gamma-globulines standards les mêmes jours (450 mg) et le 16 Septembre.

Malgré tout, les troubles digestifs persistent ; la lymphopénie oscille entre 65 et 320 (tandis que l'éosinophilie s'accentue à 808-845); le taux sérique des gamma-globulines reste bas à 0-4 %.

Début septembre, une pneumopathie fébrile sévère survient avec des images radiologiques réticulonodulaires diffuses à prédominance périhilaire, évoquant une pneumoplasmose ; mais les prélèvements pharyngés sont négatifs. Ce tableau s'amende en dix jours sous pénicilline-tetracycline.

- A 7 mois, 28 jours, on pratique une GREFFE THYMIQUE .

Le greffon est prélevé 1 heure après le décès d'un nouveau-né de deux jours (cardiopathie congénitale). Morcelé en six fragments, ceux-ci sont implantés sous le fascia lata.

- L'évolution après traitement s'étend sur 32 jours.

- la courbe pondérale continue de fléchir ;

- la lymphopénie reste inchangée (135-47); l'éosinophilie reste élevée.

- huit jours après la greffe, la plaie opératoire se désunit sans suppuration et quelques-uns des fragments thymiques sont éliminés.

L'enfant meurt le 20 Octobre 1964, à 8 mois ½ - 9 mois, dans un état de grande cachexie (3480 g.).

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- POUMONS : Exsudats alvéolaires en nid d'abeille contenant quelques noyaux de Pneumocystis Carinii.

La réaction interstitielle ne présente aucun caractère inflammatoire : ni lymphocytes, ni plasmocytes.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : de la taille d'un pois,
  - architecture conservée; lobules hypoplasiques formés uniquement d'éléments épithéliaux au sein de tissu conjonctif et adipeux.
  - absence de lymphocytes.
  - absence de corpuscules de Hassal
- Ganglions : deux minuscules ganglions sont découverts au niveau de la bifurcation trachéale et du mésentère?
  - architecture conservée ; charpente réticulaire persistante.
  - absence de follicules et de centres clairs.
  - rares lymphocytes.

  Au total : aspect de ganglion "lavé" avec sinus corticaux et médullaires "trop visibles".

- Rate : Homogène, sans follicule ni centre clair,
- Appendice et colon : quelques ébauches d'amas lymphoïdes mais pas de follicule.
- Sphère amygdalienne : aucune formation lymphoïde.

III.- GREFFON THYMIQUE :

- Constitué uniquement de tissu fibroadipeux vidé de ses éléments cellulaires.

IV.- LES AUTRES ORGANES sont normaux.

EN RESUMÉ

Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin dont l'affection débute dès la période néo natale sur un mode dyspeptique avec cachexie progressive.

La lymphopénie est sévère et s'accompagne d'une éosinophilie.

- Une greffe thymique est pratiquée à 8 mois, mais n'influence pas les désordres cliniques et biologiques.
- Une infection à pneumocystis carinii emporte la petite malade à 9 mois, 32 jours après la greffe alors que la lymphopénie est quasi absolue et l'éosinophilie élevée ; il n'y a pas d'exanthème morbilliforme.
- La vérifiation trouve une aplasie thymique et lymphoplasmocytaire ; le greffon thymique est aplasique.

OBSERVATION N° 9

HATHAWAY - BRANGLE - NELSON - ROECKEL

1966 (98)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- C.A. est un prématuré de 29 semaines, de sexe masculin ; 6ème enfant, la fratrie comprend une soeur aînée et trois garçons bien portants et un prématuré décédé deux ans auparavant à l'âge de 5 jours de détresse respiratoire avec ictère.

- Les antécédents personnels sont déjà chargés :

  . La mère, O Rh + et BW -, a eu de petites métrorragies à la 17ème semaine de la gestation.

  . A la naissance, le 2 Octobre 1963, le nouveau-né ORh- et qui pèse 1400 g. présente un discret ictère et des signes de souffrance cérébrale. L'hématocrite est élevée (60 %), l'hémoglobine à 21,8 g.; la bilirubine libre à 274 mg s'accompagne d'une réticulocytose à 7 %, mais le test de COOMBS est négatif.

  . Une exsanguinotransfusion isogroupe de sang frais (305 ml) est pratiquée le 4 Octobre : la bilirubinémie descend à 27 mg mais les signes de détresse respiratoire persistent.

  . Une exsanguino exsanguinotransfusion de 295 ml (même donneur) est effectuée quatre jours plus tard. L'ictère décroît mais une anémie nécessite une transfusion de sang complet le 3/12; bien portant le 21/12, il gagne le domicile de ses parents à 2 mois ½. Ce long épisode est un des points importants qui ébranle le diagnostic exact

- A 3 mois ½ (17/1/64) surviennent :

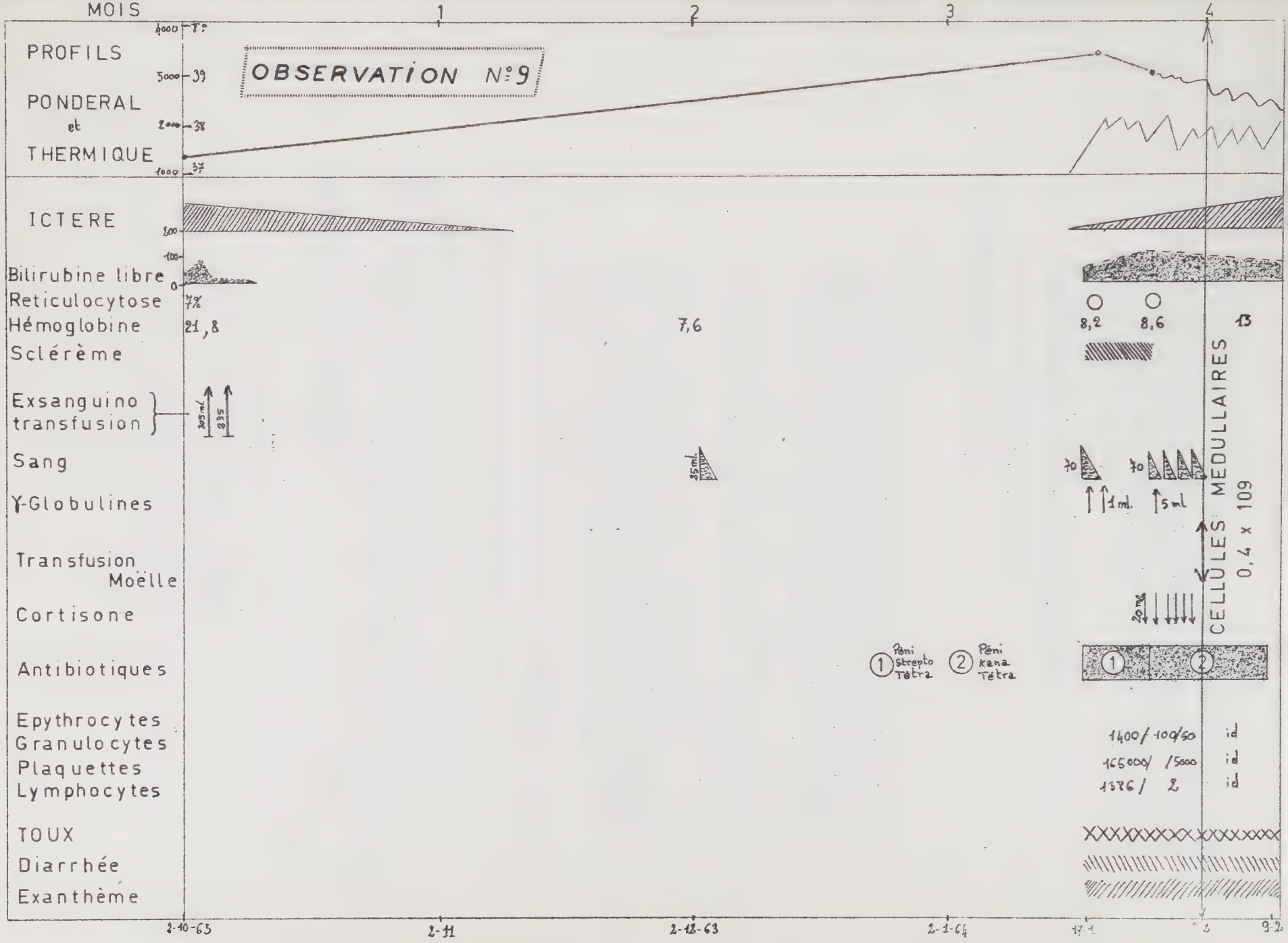
  . Toux fébrile et rash morbilliforme,

  . Pâleur marquée sans hépato-splénomégalie, sans atteinte de la trophicité (3470 g.)

  Hospitalisé, on découvre :

  - une bicytopénie : hématocrite : 23 % ; Hb : 8,2 g. % ; G.B. : 1.400 ; Polynucléaires : 1 % ; lymphocytes : 99 %. soit 1386 éléments/mm3. Plaquettes : 165.000.

  Il n'y a pas de réticulocytose, pas d'hyperbilirubinémie (7,5 mg/l.)


MOIS
1
2
3
4
PROFILS
PONDERAL
et
THERMIQUE
OBSERVATION N°9
T°
4000
3000
2000
1000
39
38
37
ICTERE
100
0
Bilirubine libre
Reticulocytose
7%
Hémoglobine
21,8
7,6
8,2
8,6
13
Sclérème
Exsanguino transfusion
305 ml.
235
Sang
35 ml.
Y-Globulines
1 ml.
5 ml.
Transfusion Moëlle
CELLULES MEDULLAIRES
0,4 x 109
Cortisone
20 mg
Antibiotiques
① Péni Strepto Tétra
② Péni Kana Tétra
Epythrocytes
Granulocytes
Plaquettes
Lymphocytes
1400/ 100/50 id
165000/ /5000 id
1376/ 2 id
TOUX
Diarrhée
Exanthème
2-10-63
2-11
2-12-63
2-1-64
17-1
9-2

- une infiltration miliaire des deux poumons,
- un Escherichia Coli dans les selles ; par contre, uroculture, hémoculture, prélèvement pharyngé et L.C.R. sont stériles.

- L'EVOLUTION

s'aggrave rapidement :

- Diarrhée profuse entraînant une déshydratation sévère.
- Sclérème diffus (face, cou, thorax, extrémités).

Le traitement symptomatique associe :

- Pénicilline, streptomycine, tetracycline, néomycine,
- Gammaglobulines,
- Sang frais isogroupe (70 ml.) ;

mais il reste sans effet : le chiffre des leucocytes tombe à 100 éléments/mm3; l'enfant est transféré, le 27 Janvier 1964, au Centre Médical de l'Université du KENTUCKY.

En prévision d'une éventuelle greffe de moëlle, la corticothérapie est entreprise, en vue d'affaiblir les défenses immunitaires du sujet.

- A l'admission, la situation s'évère grave :

- Cachexie (3055 g.) ; sclérème persistant ; ictère ; somnolence.
- Les points de piqûre saignent ; on perçoit une hépatomégalie, de très petits ganglions inguinaux mais pas de rate.
- Toute une série d'examens est effectuée :

. Hémogramme : Hématocrite à 26 % ; Hb : 8,6 g. % ; G.B. : 50; Lymphocytes : 1 ou 2 sont repérés. Plaquettes : 5.000.

. L'ictère est exploré : Sels et pigments présents dans les urines.

Bilirubine totale : 170 mg./l. (60 mg directe)

Céphaline cholestérol : ++ ; SGOT : 26 U.; phosphatases alcalines : 7,5 U.K.A.

. Ionogramme sanguin : Urée : 0,12 g./l., glycémie : 1,02/l. Na : 131 mEq °/°°; K : 4,2 mEq °/°° ; Cl : 92 mEq °/°° R A : 22,8 mEq °/°°.

. Hémocultures (3), uroculture, coproculture (4) = stériles.

. Test de Coombs négatif.

. Groupes sanguins : enfant : O c d e ; mère : OCD e c

père : O c DE e.

. Radiographie du thorax : normale.

. Electrophorèse sur papier : SA : 56 % ; = 4 %.

. Immunoélectrophorèse :

- Traces des IgA
- Traces des IgB
- Diminution importante des IgG.

. IDR à la Candidine : négative à la 24ème et 48ème heure
à l'histoplasmine : négative au 1/100.

. Biopsie ganglionnaire (inguinale) :

- Architecture conservée ; absence de petits lymphocytes ; hyperplasie réticulaire.

. Biopsie de moëlle osseuse :

- Absence de granulocytes ; quelques érythrocytes ;

très rares petits lymphocytes,

infiltration histiocytaire.

- Malgré un renforcement du traitement (5 ml. de gammaglobulines ; 4 culots globulaires de 70 ml.; perfusions à un rythme accéléré) la situation reste critique.

- A 4 mois, on pratique une transfusion de CELLULES MEDULLAIRES :

$0{,}4 \times 10^9$

le donneur est le même que celui qui, à deux reprises, permit les exsanguinotransfusions.

- Evolution après traitement : l'état s'aggrave ;

- la diarrhée persiste et apparaît une alcalose hypochlorémique avec perte de potassium.

- la bilirubinémie s'élève à 225 mg °/°° (indirecte :85)

- les éléments figurés du sang restent inchangés ; seule, l'hémoglobine s'élève à 13 g.

- Le 9 Février 1964, sept jours après la transfusion de moelle l'enfant meurt dans un tableau septicémique.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 1 g.
  - Perte de la différenciation cortico-médullaire.
  - Tissu conjonctif vasculaire et dense.
  - Lumières des capillaires remplies de grandes cellules mononucléées.
  - Rares petits lymphocytes picnotiques.
  - Hyperplasie réticulaire ; quelques lymphocytes immatures et des plasmocytes.
  - Corpuscules de Hassal présents, mais nettement diminués en nombre et de taille variable.
    Ils contiennent une substance hyaline centrale, fragmentée et éosinophile, se détachant de la paroi du corpuscule. Celle-ci est mince, composée de 1 ou 2 cellules à noyau picnotique.

- Ganglions : - atrophiques
  - architecture conservée de même que la différenciation cortico-médullaire.
  - rares petits lymphocytes picnotiques.
  - Infiltration des sinus par de grandes cellules mononu - cléées ;
  - quelques grands lymphocytes ressemblant à des plasmocytes.

- Rate : - Volume normal,
  - Absence de corpuscules de Malpighi et de petits lymphocytes.
  - Quelques cellules plasmacytoïdes.

- Intestin grêle : Ulcération de l'iléon terminal, dont les plaques de de Peyer sont remplacées par un tissu réticulaire et remplies de bacilles Gram - ; présence de rares petits lymphocytes.

II.- MOELLE OSSEUSE :

Panmyélophtisie; absence des précurseurs des granulocytes, érythroblastes et lymphocytes. Envahissement de grandes cellules mononucléées spumeuses, associées à des cellules plasmocytoïdes et quelques fibroblastes et mégacaryocytes.

FOIE : Dégénérescence centro-lobulaire ; prolifération des cellules de Kupffer ; quelques cellules mononucléées spumeuses ; stase biliaire intra-lobulaire.

EN RESUMÉ

Il s'agit d'un prématuré de sexe masculin dont l'ictère néonatal, d'origine méconnue, nécessite deux exsanguino-transfusions massives. Le début des troubles, digestifs, respiratoires et cutanés (rash morbilliforme) survient à 3 mois ½; on note alors une hypogammaglobulinémie, une négativité des tests d'allergie retardée et une aplasie lympho-plasmocytaire à l'examen d'un ganglion biopsié.

Une transfusion de $0,4 \times 10^{9}$ cellules médullaires, effectuée à 4 mois n'enraye pas l'évolution qui s'étend sur 23 jours, caractérisée par une cachexie profonde avec ictère et pancytopénie, et l'enfant meurt à 4 mois, 7 jours.

La vérification anatomique décèle une aplasie thymique et lymphoplasmocytaire ; mais il persiste des corpuscules de Hassal petits et inégaux et des plasmocytes dans la rate; et enfin, il existe une infiltration histiocytaire thymique, ganglionnaire hépatique et médullaire.

II.- OBSERVATIONS DES ALYMPHOCYTOSES TYPIQUES SANS TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Dans ce groupe, comprenant les observations de 10 à 30, on reconnaît le cas princeps de GLANZMANN et RINIKER, et la majorité de celles qui ont permis d'établir le profil clinique, biologique et anatomique du syndrome. Certaines observations sont incomplètement explorées, souvent parce qu'anciennes, mais devenues des "classiques" de l'alymphocytose, elles sont toutefois retenues.

OBSERVATION N° 10

GLANZMANN - RINIKER - 1950 (81)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- ROSALIE R ..., est née à terme le 2 Avril 1948; c'est la 5ème d'une fratrie de 8 enfants, dont une fille, la cadette, mourut à l'âge de trois semaines, d'un syndrome analogue à celui de Rosalie, et dont un frère, (Observ.N°17) décèdera d'alymphocytose en 1956.

  Le père, malgré sa cardiopathie congénitale, et la mère (cousine germaine) sont en bonne santé.

  L'immunoélectrophorèse et la recherche des isoagglutinines sont normales ches les parents, dans la fratrie et chez 3 des 4 grands parents.

  Nourrie au sein pendant 10 semaines, la courbe pondérale n'est pas aussi satisfaisante que pour les autres enfants.

- Le début de l'affection se situe vers la 7ème semaine avec :

  - un muguet rebelle aux thérapeutiques locales,
  - une otite et une bronchite.

- Elle n'est hospitalisée qu'à 4 mois, le 4 Août 1948, où l'on note :

  - une hypotrophie staturo-pondérale (3880 g.),
  - un muguet extensif,
  - une toux sèche avec polypnée et une rhinopharyngite,
  - de petites adénopathies sous-angulo maxillaires et cervicales,
  - des selles molles

  . Pendant 5 semaines, malgré une antibiothérapie polyvalente et des soins buccaux, le poids reste stationnaire et la fièvre oscillante à 38°-39° C ; le muguet s'étend au larynx; des surinfections buccales itératives à colibacilles, à entérocoques, à spirochètes et bacilles fusiformes, se compliquent d'otite et d'impétigo péri - buccal.

  Une pneumopathie subaiguë se traduisant radiologiquement par des opacités bilatérales, est responsable de l'accentuation de la toux et de la polypnée.

  Par contre, les selles redeviennent normales.

- Les examens complémentaires montrent :

  1.- Hémogrammes : (Cf.tableau)

DATES 1948	G. R.	G. B.	POLYNUCLAIRES						MONONUCLEAIRES			
			Poly Neutro		Poly Eosino		Metamyelo		Lymphocytes		Monocytes	
			%	Nbre absolu	%	Nbre absolu	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre absolu
5-8	4.200.000	6.100	72	4392	2	122	1	61	15,5	945	9,5	580
16-8	TRANSFUSION DE SANG : 60 ml.											
21-8	3.100.000	3.600	81	2916	3,5	1260	-	-	13	468	2,5	936
26-8		7.000	89	6230	-	-	0,5	35	4	280	5,5	385
2-9	2.400.000	5.500	86	4730	7,5	412,5	1	55	2,5	138	3	165
9-9	TRANSFUSION DE SANG : 80 ml.											

OBSERVATION N° 10

2.- Cutiréactions à la tuberculine : négatives.

- La mort survient dans un tableau de détresse respiratoire le 10 Septembre 1948; elle est précédée de 4 jours par un exanthème morbilliforme qui regresse puis réapparaît l'avant-veille du décès (sa nature allergique est infirmée par son apparition trop précoce après les deux injections de 2.500 U. de sérum anti-diphtérique, pratiqués les 1er et 2 Septembre.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- Une CANDIDASE EXTENSIVE ET NECROTIQUE intéresse la cavité bucco - pharyngée, le larynx, la trachée, l'oesophage, l'estomac et l'iléon.

Des filaments mycéliens sont nombreux au sein d'une pneumonie lobaire avec alvéolite exsudative.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 15 g.
- De petits ganglions cervicaux, bronchiques, médiastinaux, mésentériques et rétropéritonéaux sont retrouvés, mais non examinés.
- Rate : 8 g.
  - Corpuscules de Malpighi remplacés par un tissu réticulaire dense ;
  - Absence de lymphocytes et de plasmocytes ;
  - Sinus élargis.

III.- MOELLE OSSEUSE : aspect de panmyélophtisie ; composition réticulaire presqu'exclusive.

IV.- FOIE : 235 g. ; surcharge graisseuse périphérique.

MYOCARDE : rares hémorragies intra-myocardiques.

REINS : normaux.

EN RESUME

. Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin, dont l'affection, à caractère familial, débute à 7 semaines et s'aggrave à 4 mois, dominée par une mycose nécrotique des muqueuses digestives et respiratoires. Un exanthème morbilliforme précède la mort qui survient dans un tableau de bronchopneumonie à l'âge de 5 mois ½.

- La lymphopénie s'accentue progressivement, de même que l'anémie. L'examen anatomique révèle une aplasie lymphoplasmocytaire et une panmyélophtisie; par contre, le volume thymique est normal (mais sa dissection difficile est sujette à des erreurs d'interprétation).

OBSERVATION N° II

Observ. 2 de GLANZMANN et RINIKER 1950 (81)

Observ. 8 de BARANDUN

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- A ..... Walter est un nourrisson de sexe masculin, 5ème d'une fratrie de 8 enfants (3 filles, 5 garçons), dont le 3ème est décédé à l'âge de 4 mois d'une septicémie à staphylocoque avec hépatosplénomégalie, agranulocytose terminale mais taux normal des lymphocytes circulants; le 7ème fera, quatre ans plus tard, une alymphocytose (Observ. N°18). L'immunoélectrophorèse et les isoagglutinines sériques sont normales chez les parents et le dernier enfant.

- Né le 4 Avril 1949, il est légèrement hypotrophique à 4 mois (5140 g.); à 4 mois ½ (25/8), il est hospitalisé pour un muguet buccal envahissant le voile, le pharynx et le larynx et une toux quinteuse avec râles aux deux bases, le tout sans fièvre.

  L'Hémogramme révèle d'emblée une lymphopénie à 882 éléments/mm3.

- L'évolution va durer 42 jours, dominée par :

  . un muguet extensif à Candida albicans et à levures, et présence de Candida dans les selles ;

  . la persistance de la toux, l'apparition d'images bronchopulmonaires sur les clichés ;

  . un poids stationnaire malgré l'absence de troubles digestifs ;

  . et rapidement une fièvre continue à 38°C avec quelques clochers à 39°.

- Le 28 Septembre, puis le 5 Octobre, apparaît un exanthème morbilliforme généralisé en plaques parfois confluentes, précédant de peu le décès qui survient le 6 Octobre 1949, dans un tableau de bronchopneumopathie avec convulsions. L'enfant pèse 4.900 g.

- EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

. Hémogrammes :

Cf. Tableau

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- CANDIDASE EXTENSIVE ET NECROSANTE :

a.- du tractus digestif :

. oesophage : - muqueuse détruite en grande partie ; l'enduit mycosique pénètre la sous-muqueuse et quelques-unes des lumières veinulaires ; absence de réaction inflammatoire.

. pharynx, estomac, duodenum : muqueuses congestives et discrètement hémorragiques.

b.- du tractus respiratoire :

. bronches : muqueuse congestive ; pauvreté de la réaction inflammatoire.

. poumons : le parenchyme est le siège de petits nodules disséminés, comportant : un centre nécrotique; une zone intermédiaire de débris nucléaires, d'amas bactériens et mycéliens et de très rares lymphocytes et polynucléaires ; une bordure périphérique mince, hémorragique.

. les plèvres : contiennent un liquide jaunâtre.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : petit, oedematié.

- Rate : 12 g.

Pulpe blanche : - Corpuscules de Malpighi remplacés par un tissu réticulaire à cellules claires gonflées et à fibres fines ;

- Lymphocytes très rares ,

- Absence de plasmocytes.

Pulpe rouge : rareté des lymphocytes dans les cordons de BILLROTH.

- Ganglions :

. Cervicaux et bronchiques : un peu hypertrophiés ; rétropéritonéaux et mésentériques : de volume normal.

DATES 1949	G. R.	G. B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES					
			Poly Neutro		Poly Eosino		Myelocytes Metamyelo.		Lymphocytes		Monocytes		Plasmocyt.	
			%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.
26-8	4.800.000	9.800	73,5	7203	2,5	245	0,5	49	9	882	14,5	1421		0
16-9	4.000.000	6.100	66	4026	0	0	0	0	11	671	23	1403		0
30-9	5.300.000	7.400	58,5	4329	2	148	2	148	10	740	26,5	1961 (74)	1	74

OBSERVATION N° 11

. Histologie :

- architecture réticulaire conservée ; sinus paraissant dilatés.
- hyperplasie réticulaire : amas compacts de cellules réticulaires et épaississement non hyalin des fibres du reticulum.
- absence de follicules primaires et secondaires ;
- quelques lymphocytes et lymphoblastes épars.

- Intestin : absence de follicules,
- Iléon : - absence de follicules, remplacés par du tissu réticulaire,
  - ulcérations de l'iléon terminal.
- Appendice : absence de tissu lymphoïde.

III.- MOELLE OSSEUSE :

Panmyélophtisie, mais chiffre de mégacaryocytes, normal.

IV.- FOIE : 420 g. ; stéatose diffuse.

Hydropéricarde, mais coeur normal; ascite .

OEdème du cortex rénal et du cerveau.

EN RESUME

- Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire, révélée , chez un nourrisson de sexe masculin, à l'âge de 4 mois ½, par une Candidase extensive et nécrosante digestive et respiratoire, et par une lymphopénie progressive.
- Un exanthème morbilliforme précède de 8 jours, puis de 24 heures, le décès, qui survient à l'âge de six mois, après 42 jours d'évolution, dans un tableau de détresse respiratoire.
- La découverte post mortem d'une panmyélophtisie ne laisse pas de s'interroger sur l'étiologie de l'agranulocytose terminale d'une soeur aînée décédée à l'âge de 4 mois.

OBSERVATION N° 12

AMLIE - 1952 (5)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin, sans antécédents obstétricaux particuliers, nourrie au sein pendant 2 mois ½ et qui présente, à l'âge de 10 jours, une éruption "pemphigoïde" avec abcès cutanés. Le contexte familial est méconnu.

- A 1 mois ½, l'affection débute par une diarrhée rebelle avec cassure de la courbe pondérale; à 2 mois ½, elle se complique d'une otite.

- A 3 mois ½, on note, lors de son hospitalisation :
  - une hypotrophie (+ 700 g. depuis la naissance),
  - un muguet amygdalien reposant sur une muqueuse aanieuse d'où on isole un Candida albicans.
  - une otite bilatérale et une dermite du siège, tous deux à Candida et du staphylocoque doré dans le pus auricu - laire.
  - une température normale.
  - une lymphopénie à 1460 éléments/mm3.
  - une éosinophilie avant tout traitement.

- L'aggravation évolutive est dominée par :
  - une cachexie progressive et fébrile ;
  - une extension du muguet et une généralisation de la candidase cutanée ;
  - une persistance de l'otite malgré l'antibiothérapie.

- L'évolution aura duré six semaines lorsque la mort survient à 5 mois.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

. Hémogramme : Cf. tableau

. Myélogramme : normal

. VS : successivement 16-7 et 2 mm. à la première heure.

. La sérologie du Candida albicans révèle :
  - un taux d'agglutination à 1/16.
  - alors que les sérums témoins sont au 1/4 et au 1/8.

DATES	G. R.	Hb %	G. B.			POLYNUCLEAIRES								MONONUCLEAIRES				Plasmocytes
						Neutros		Eosinos		Basos		Promyelocytes		Lymphocytes		Monocytes		
				%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	
3 mois 1/2	3.960.000	85	5.600	70	3920	46	2576	9	504	3	168	12	672	26	1456	4	224	0
4 mois 1 sem.	5.120.000	95	8.500	90	7650	47	3995	29	2465		0	14	1190	9	765	1	85	0
4 mois 3sem.	5.320.000	96	14.600	96	14016	58	8468	29	4234		0	9	134	3	438	1	146	0
5 mois (Décès)		105	4.000															

OBSERVATION N°12

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

Très succincte, elle ne fait état que d'une Candidase buccale étendue au pharynx, au larynx, à l'oesophage terminal et aux muscles bronchiques ; deux petites granulations nécrotiques avec réaction inflammatoire sont également retrouvées dans la rate : leur prélèvement isole du Candida albicans.

EN RESUME

L'histoire clinique de ce nourrisson de sexe féminin débute à l'âge de 1 mois ½ et se résume à une Candidase extensive, viscérale et cutanée, qui emporte le petit malade en trois mois ½ dans un tableau de cachexie progressive et d'infection otitique rebelle aux antibiotiques.

L'absence de données anatomiques pourrait faire discuter le diagnostic, d'autant que l'on signale la présence d'amygdales, d'agglutinines sériques pour le Candida albicans et de réaction inflammatoire dans la rate.

Mais le diagnostic d'Alymphocytose s'asseoit sur :

- l'absence de crises de tétanie dans ce tableau de candidase chronique ;
- l'évolution cachectisante, rapidement mortelle ;
- surtout la lymphopénie.

OBSERVATION N° 13

Observation N°1 de KOSENOW - SCHUMMELFEDER 1953 (122)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

K ..... Bernhard, de sexe masculin, est né le 10 Mai 1950, de parents bien portants et dont les examens hématologiques sont normaux. L'accouchement est normal. C'est le troisième enfant d'une fratrie de 5; le dernier naîtra trois ans plus tard (Observ. N°14).

- A 3 mois apparition d'une diarrhée glaireuse et sanguinolente, fébrile et rebelle au traitement.

- Hospitalisé à 3 mois, 20 jours, on note :

  . une discrète hypotrophie pondérale (5.200 g.),
  . quelques pustules sur les cuisses et une hépatomégalie,
  . l'absence de ganglions et de rate palpable,
  . une lymphopénie inférieure à 1.000 éléments/mm3 pour 15.000 leucocytes/mm3.

Malgré un traitement énergique, comportant :

  . des associations d'antibiotiques (pénicilline, streptomycine) et de sulfamides (sulfonamide - sulfathiazol);

  . des transfusions de sang les 2, 13 et 14 Septembre, et de plasma les 3 et 4 Septembre,

l'aggravation est rapide, marquée par :

  . une pyrexie à 39°C, diarrhée liquide persistante ;

  . un poids stationnaire ;

  . l'apparition d'un muguet buccal, et, le 7 Septembre, d'un exanthème morbilliforme généralisé, qui ne disparaîtra plus.

Du 6 au 11 Septembre, l'enfant reçoit 5, puis 2,5 cg de Pyramidon.

- Le décès survient le 16 Septembre 1950 à l'âge de 4 mois, 7 jours, cinq semaines après le début de l'affection, dans un tableau de pneumopathie.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Hémogrammes : (6)

  - Hyperleucocytose initiale à 15.000, puis leucocytose inférieure à 5.000 G.B./mm3.

  - Lymphopénie progressive puis absolue les 13 et 15 Septembre.

- Sérodiagnostics de WIDAL : négatifs ; B.W. : négatif.
  Sérodiagnostic pour le bacille de Flexner : positif au 1/100.

- Urines et L.C.R. : normaux.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- CONDENSATION PULMONAIRE bilatérale et diffuse; oedème viscéral généralisé.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : atrophique et fibreux
- Ganglions :
  - . architecture conservée ; capsule épaissie,
  - . hyperplasie réticulaire; sinus remplis de monocytes
  - . absence de follicules et de cordons folliculaires.
  - . absence quasi-complète de lymphocytes.
  - . présence de grandes cellules isolées,à protoplasme basophile abondant et à noyau riche en chromatine.
- Rate : même aspect histologique mais sans hyperplasie réticulaire
- Intestin : absence du tissu lymphoïde qui est remplacé par des cellules réticulaires.

III.- MOELLE OSSEUSE : normale

IV.- FOIE : Stéatose et prolifération des cellules de Küpffer.

EN RESUME

Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire sévère chez un nourrisson de sexe masculin dont l'affection à caractère familial débute à trois mois par une dia diarrhée rebelle. La lymphopénie profonde est absolue les jours consécutifs à deux transfusions de sang. Le décès survient à 4 mois 7 jours au terme d'une évolution cachectisante de 5 semaines et est précédé d'un exanthème morbilliforme.

OBSERVATION N° 14

Observ. N°2 de KOSENOW et SCHUMMELFEDER 1953 (122)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- K ..... Joseph, de sexe masculin, est né le 14 Octobre 1952, 29 mois après son frère Bernhard (Observ.N°13). La grossesse et l'accouchement sont normaux, le poids de naissance de 3750 g.

- A 2 mois, 10 jours, la maladie débute par une diarrhée fébrile à 39°C, responsable d'une chute de poids (4180 g.).

- Hospitalisé le 3 Janvier 1953, l'examen est normal, mais on note l'absence de ganglions et de rate palpable. L'hémogramme est normal : Hb : 90 % ; G.B. : 8.500, dont 3.500 lymphocytes/mm3.

- Le traitement immédiatement entrepris (Sulfonamide, puis terramycine, enfin Sulfonamide et pénicilline) apporte une amélioration transitoire avec perte de poids, qui se complique d'abcès dermiques.

- Le 14 Janvier, quatre jours après une prise de pyramidon, une agranulocytose transitoire se traduit par :

  . Cliniquement : une hypertrophie modérée des ganglions axillaires et inguinaux et une hépatomégalie.

  . Sur l'hémogramme : une anémie avec hémoglobine à 50 % ; une leucopénie de 3 à 5.000/mm3 avec granulopénie à 1.000-1500; une lymphopénie inférieure à 1.000 éléments/mm3 avec monocytose compensatrice.

  . Sur le médullogramme : un blocage de la lignée granulocytaire ; mais érythroblastes et lymphocytes sont normaux.

- Des transfusions de plasma (16 et 18 Janvier) et de sang (17, 21 et 23 Janvier) sont effectuées. Le taux des granulocytes sanguins remonte et apparaissent une éosinophilie et une monocytose ; par contre, la lymphopénie reste inférieure à 1.000 éléments/mm3.

- Rapidement, la situation se dégrade et le 21 apparaît un exanthème morbilliforme généralisé. Le 31 Janvier 1953, l'enfant meurt à 3 mois ½, au milieu de manifestations convulsives, après 38 jours d'évolution clinique.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Urines : normales ;
- B.W. : négatif; séro-diagnostic de WIDAL : négatif.
- Groupe : O Rh +.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- OEDEME VISCERAL diffus.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- thymus : atrophique.

  Les ganglions axillaires inguinaux , mésentériques et spléniques sont augmentés de volume.

Thymus, ganglions et intestin sont le siège d'une aplasie extrêmement intense du tissu lymphoïde avec absence complète de follicules et de lymphocytes et hyperplasie réticulaire partielle.

III.- MOELLE OSSEUSE :

Myélophtisie avec myéloblastes et granulocytes rares ; lignée érythrocytaire pauvre ; mégacaryocytes relativement nombreux ; le reticulum est normal. Pas de myélofibrose.

Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire sévère avec myélophtisie chez un nourrisson de sexe masculin ; les signes cliniques, qui débutent à 2 mois, 10 jours, précèdent la lymphopénie. L'évolution, de 38 jours, se complique d'une agranulocytose coïncidant avec la prise de pyramidon ; la mort survient dans un tableau de convulsions à l'âge de 3 mois ½, précédée d'un exanthème morbilliforme et d'une éosinophilie.

OBSERVATIONS N° 15 ET 16

FALKMER - LIND - PLOMAN - 1955 (66)

et BONNEVIER - KILLANDER - OLDING - VAHLQUIST 1964 (32)

Nous rapprochons ces deux observations de deux frères, malgré l'intervalle qui les sépare et la Bécégite disséminée de la première, car la seconde vient étayer le diagnostic de la précédente.

PREMIER ENFANT

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Ce nourrisson, de sexe masculin, premier-né d'une fratrie de trois, est vacciné par le B.C.G. à la cuisse gauche, au 5ème jour.

- Nourri au sein, il présente à deux mois un eczéma et à six mois quelques adénopathies inguinales gauches ; une toux fébrile fut rapidement jugulée par la pénicillothérapie, mais à 8 mois les troubles respiratoires deviennent alarmants et s'accompagnent d'une atteinte sévère de l'état général.

- Hospitalisé à UPPSALA, on note :

  • une induration de 20 mm avec nécrose centrale, séche et escharrotique, au niveau de la vaccination, et de grosses adénopathies satellites.

  • des opacités radiologiques apicales gauches qui vont se bilatéraliser.

Par contre : - une apyrexie,

- une V.S. un peu accélérée,

- une cuti-réaction négative,

et à l'hémogramme : G.B. : 6.900 ; lymphocytes : 23 %
soit : 1621 éléments/mm3 ; pas de plasmocytes.

- Malgré la streptomycine et deux transfusions, l'enfant décède douze jours après dans un tableau d'effondrement général de l'organisme.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- DISSEMINATION GENERALISEE DU BACILLE DE CALMETTE ET GUERIN :

- le siège du vaccin montre une ulcération cutanée, avec tubercules typiques et nécrose caséeuse sous-jacente.
- Foie, rate et ganglions sont peu modifiés : quelques tubercules épithélioïdes, sans nécrose ni cellules géantes.
- Poumons : Pneumonie avec infiltration intra-alvéolaire et septale de monocytes et de macrophages. La réaction inflammatoire est très pauvre.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : - 6 g.
  - Cortex réduit ; médullaire paraissant hypertrophiée par contraste et contenant des B.C.G. ;
  - Corpuscules de Hassal "presque complètement absents".
- Rate : quelques plasmocytes.
- Ganglions : Cortex remplacé par des cellules épithélioïdes avec des follicules difficiles à voir. Médullaire : intacte.

EN RESUME

- Bécégite mortelle frappant un nourrisson de sexe masculin, dont la cuti-réaction reste négative et la lymphopénie modérée (mais non revérifiée). L'évolution, fatale à 8 mois, est dominée par un syndrome respiratoire sévère avec cachexie.

- A l'autopsie, on découvre une hypoplasie folliculaire des ganglions ; une atrophie thymique mais présence probable de quelques corpuscules de Hassal ; une pneumonie à Pneumocystis Carinii.

- L'histoire familiale éclairera, a posteriori, l'histologie pulmonaire, d'abord incomprise par les auteurs.

DEUXIEME ENFANT

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Séparé du précédent par une soeur en bonne santé, un frère naquit neuf ans plus tard.

  Sa très grande susceptibilité aux infections dès l'âge de 4 mois, fait pratiquer :

  . une Hémogramme : 1176 lymphocytes/mm3.

  . une immunoélectrophorèse des protéines sériques :

  - 7 Sγ2 (IgG) : très basses
  - 7 Sγ1 (IgA) : traces
  - 19 Sγ1 (IgM) : absence.

- A 6 mois ½, il meurt dans un tableau septicémique avec signes de détresse respiratoire.

B.- ANATOMO-PATHOLOGIE

I.- LES CULTURES permettent d'isoler :

- dans le sang, les poumons, le foie, la rate, les reins et les surrénales, un Pseudomonas Aeruginosa.
- dans l'intestin, un Escherichia Coli.
- dans le foie, le cerveau, le myocarde : un adénovirus, Type II.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : - 1,7 g.
  - hypoplasie du tissu lymphoïde
  - hyperplasie réticulaire.

- Ganglions : petits,
  - follicules lymphoïdes atrophiques,
  - hyperplasie réticulaire,
  - absence de plasmocytes.

- Rate : augmentée
  - Hyperplasie réticulaire,
  - Pas de nécrose.

III.- AUTRES ORGANES :

- Foie : foyers nécrotiques ; réaction inflammatoire lymphocytaire.
- Surrénales : foyers nécrotiques du cortex sans réaction inflammatoire
- Poumons : atelectasies.

- Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire chez un nourrisson de sexe masculin, agammaglobulinémique. L'évolution, qui débute à 4 mois, se termine par une septico-pyohémie à pyocyanique à l'âge de six mois ½.

  L'examen histologique reconnaît au niveau des foyers nécrotiques du foie une réaction inflammatoire lymphocytaire.

OBSERVATION N° 17

Cas 1 de TOBLER et COTTIER 1958 (193)

- F ... Andreas est le frère de Rosalie (Observ. N°10).

  Grossesse et accouchements sont normaux. Poids de naissance : 4000 g.

- Le début des troubles se manifeste dès les premiers jours :

  muguet, puis toux et eczéma au cours du premier mois.

  Des otites récidivantes s'égrènent ensuite pendant les six premiers mois.

- A 6 mois, il est hospitalisé (8-2-57); l'examen note :

  . une hypotrophie pondérale - (6900 g.)
  . une toux fébrile, quinteuse,

. un muguet extensif,
. de petits ganglions sous-angulo-maxillaires,
. un érythème cervical et génital,
. une lymphopénie, d'emblée à 266 éléments/mm3.

- L'antibiothérapie et les antifungiques provoquent une discrète amélioration du muguet et de l'état général.

- Mais l'aggravation inexorable survient le 18 Février.

  - Etat septicémique,
  - Extension de la Candidase buccopharyngée et accentuation de la toux ;
  - Exanthème maculo-papuleux et polycyclique du siège puis oedème généralisé avec ascite.
  - enfin une méningite à Candida albicans.
  - La lymphopénie persiste malgré l'hyperleucocytose.

- Le traitement est complété par 6 cm3 de gammaglobulines les quatre derniers jours, mais le décès survient le 10 Mars 1957 à l'âge de sept mois.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes :

Cf. tableau

2.- V.S. : 5 mm à la première heure pendant la période septicémique

3.- Présence de Candida Albicans dans le pharynx, les urines, les selles et le L.C.R.

4.- Protéines sériques :

. Electrophorèse sur papier : (Protides totaux : 74,5 g. °/°°)
Albumine + α 1 glob. = 63 % ; α 2 : 22 % ; β : 15 % ; γ = 0.

. Immunoélectrophorèse :

. Absence des IgG, IgA et IgM globulines.

. Test d'inhibition du sérum antiglobuline (WIERNER) :

le taux de gammaglobulines est le 1/128 du taux normal.

5.Groupe sanguin : ORh +, isoagglutinines : Titre de 1/10 (Témoin : 1/1280)

6.- Cuti-réaction à la tuberculine : négative.
Réaction de fixation du complément pour les levures : négative.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- CANDIDASE disséminée :

- au Pharynx, avec réaction inflammatoire lymphocytaire, très pauvre ;
- aux poumons et aux reins.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 1 g.
  Différenciation cortico-médullaire imprécise.
  - hyperplasie réticulaire,
  - absence de lymphocytes.
  - absence de corpuscules de Hassal.
  - présence de quelques Mastzellen, neutrophiles et éosinophiles nombreux macrophages.

- Rate : 8 g., de consistance dure.
  - capsule épaissie ; sinus veineux élargis ; tissu conjonctif à maille précollagène et collagène.
  - hyperplasie du tissu réticulaire.
  - absence de limite nette entre les deux pulpes.
  - absence de follicules ; très rares lymphocytes ;
  - absence de plasmocytes ;
  - nombreux macrophages et polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ; quelques myélocytes et Mastzellen.

- Ganglions : rares et petits.
  - Capsule un peu épaissie ; hyperplasie réticulaire ; trame serrée de fibres collagènes et précollagènes.
  - absence de follicules et de plasmocytes,
  - très rares lymphocytes,
  - nombreux Mastzellen, quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et quelques macrophages.

- Iléon :
  - absence de plaques de Peyer et de follicules clos.
  - hyperplasie réticulaire,
  - très rares lymphocytes ; pas de plasmocytes,
  - quelques Mastzellen et histiocytes.

DATES	G. R.	Hb	G. B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES			
				Polynucl.		Poly Neutro		Polyeos.		Lympho.		Monocytes	
				%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.
9-2-57	4.100.000	80	3.800	82	3116	81	3078	1	38	7	266	11	418
25-2-57	4.000.000	75	4.900	91	4459	89	4361	2	98	5	245	4	196
4-3-57	4.600.000	80	17.900	93	16647	93	16647			5	895	2	358

OBSERVATION N° 17

III.- AUTRES ORGANES :

- Foie : stéatose périphérique,
- Moelle osseuse : un peu dépeuplée ; diminution relative de la lignée blanche. Cellules réticulaires augmentées.

EN RESUME

- Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire avec absence de corpuscules de Hassal, dont l'évolution clinique débute dès les premiers jours par un muguet. Des ganglions sont perçus à 6 mois ; la lymphopénie n'est mise en évidence qu'à cette période. Le décès, précédé d'un exanthème morbilliforme, survient à 7 mois dans un tableau septicémique : une candidase viscérale étendue est trouvée à la vérification anatomique.

OBSERVATION N° 18

Cas 3 de TOBLER et COTTIER 1958 (193)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- A ..... Samuel, de sexe masculin, avant-dernier enfant d'une famille de 8, est né le 2 Juin 1963, quatre ans après son frère Walter (Observ. N°11).

  Grossesse et accouchement sont normaux; le poids de naissance est de 3.350 g.

- A 7 semaines, un muguet et une diarrhée ouvrent la scène et sont responsables, à deux mois ½, d'une déshydratation sévère qui nécessite l'hospitalisation.

- A l'examen d'entrée :

  . chute de poids sévère : 3.400 g.
  . muguet extensif de la cavité buccale, dont on isole un Candida albicans, du staphylocoque doré et du streptocoque non hémolytique.
  . selles liquides contenant des levures et du candida, un Escherichia Coli, des proteus et un entérocoque.

. selles liquides contenant des levures et du Candida ;
un Escherichia Coli, des proteus et un entérocoque.

. abcès sous-cutanés à staphylocoque doré, du menton et des cuisses.

. petits ganglions riziformes des chaînes cervicales,

. foie débordant de deux travers de doigt.

- L'Hémogramme montre une leucopénie à 4.400/mm3 et une lymphopénie à 330 éléments/mm3.

- La V.S. est à 3 m. à la première heure.

- Le traitement, associant une réhydratation énergique, dont 80 ml de plasma le 15 Août, une antibiothérapie (Pénicilline - Néomycine) à laquelle est adjoint du Paraben, apporte une courte amélioration de l'état général et de la Candidase qui disparaît presque complètement.

- Mais, le 20 Août, survient une ostéomyélite apyrétique du fémur droit ; la courbe pondérale s'infléchit à nouveau, le muguet récidive et s'étend; une riche symptomatologie respiratoire se fait jour : Stridor, voix rauque et toux coqueluchoïde ; foyers disséminés de bronchopneumonie sur les clichés. La Candidase se généralise aux paupières, les cultures des urines et des selles restant positives.

- Le 28 Août, 160 ml. de plasma et 100 ml. de sang sont prescrits.

- Le 1er Septembre, la lymphopénie persiste à 172 éléments/mm3.

- Dans le courant de la dernière semaine d'Août, un exanthème morbilliforme généralisé disparaît au bout de trois jours pour récidiver les derniers jours.

La mort survient le 12 Septembre à l'âge de trois mois dix jours; l'enfant pèse 3550 g.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogramme :

Cf. tableau

DATES	G. R.	H b. %	G.B.	POLYNUCLEAIRES								MONONUCLEAIRES			
				%	Nb. absolu	Poly. Neutro %	Poly. Neutro Nb. absolu	Poly Eosino %	Poly Eosino Nb. absolu	Métamyél. %	Métamyél. Nb. absol.	Lymphocytes %	Lymphocytes Nb. abs.	Monocytes %	Monocytes Nb. abs.
17-8-53	4.600.000	99 %	4.400	79	3476	78	3432	-	-	1	44	7,5	330	13,5	594
28-8-53				S A N G			100 ml.								
1-9-53	5.600.000	108 %	4.300	85	3655	82	3526	3	129	-	-		172	11	473
11-9-53	4.400.000	88 %	2.100	60	1260	60	1260	-	-			21	441	18	378

OBSERVATION N° 18

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- CANDIDASE DISSEMINEE et SEPTICEMIE à Staphylocoque doré

1.- Candidase buccale, pharyngée, laryngée, oesophagienne, cutanée, et pulmonaire.

2.- Isolement d'un staphylocoque doré :

- dans le sang intracardiaque et splénique,
- dans les foyers d'atéléctasies pulmonaires et sur les bronches ;
- dans les bulles cutanées.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

Thymus = 2 g.

- cellules réticulaires chargées de graisse,
- rares petits lymphocytes,
- absence de corpuscule de Hassal,

Rate = 8 g.

- Follicules à peine dessinées; rares lymphocytes,
- Absence de plasmocytes, mais infiltrats de polynucléaires neutrophiles.
- Hyperplasie réticulaire ; surcharge en hémosidérine.

Ganglions : Petits (Histologie non spécifiée).

III.- AUTRES ORGANES :

Foie : Surcharge graisseuse périphérique, Hémosidérose des cellules de Küpffer.

Surrénales : Cortex épaissi ; faible teneur des cellules en substances lipoïdes.

Thyroïde : vésicules petites à épithelium cubique, remplies de colloïde dense.

EN RESUME

- Cas familial d'aplasie thymique, avec absence de corpuscules de Hassal et lymphoplasmocytaire. L'évolution, qui débute à 7 semaines par une diarrhée et un muguet, s'étend sur une cinquantaine de jours avec issue fatale à 3 mois ½; elle est dominée par une infection généralisée à staphylocoque doré et une candidase extensive. La lymphopénie constante s'accompagne d'une leucopénie progressive.

OBSERVATION N° 19

Cas 1 de HITZIG-BIRO-BOSH-HUSER 1958 (103)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- S ..... Peter, de sexe masculin, est né le 24 Avril 1956, pesant 4550 g. et avec une hémiparésie spasmodique droite. Issu de parents bien portants, et dont la recherche d'isoagglutinines et l'immunoélectrophorèse sont normales, il est fils unique et sera élevé sans incident les dix premières semaines.

- La survenue, à 2 mois ½, d'une diarrhée fébrile, récidivante, nécessite l'hospitalisation, à l'âge de 4 mois (29 Août 1956).

- A l'examen d'entrée, on note :

  . une hypotrophie discrète,
  . une diarrhée sévère,
  . un eczéma du visage,
  . une fébricule malgré l'antibiothérapie,
  . une numération formule sanguine subnormale, avec un chiffre de 1.785 lymphocytes/mm3.

Le régime diététique, malgré quelques rechutes, enraye la diarrhée;

L'encéphalographie gazeuse décèle une dilatation modérée du ventricule latéral gauche; l'enfant sort le 7 Décembre, avec une lymphopénie à 770 éléments/mm3.

- A 8 mois ½, après une rémission d'un mois, les troubles digestifs récidivent : il ne pèse plus que 6.900 g.

- Pendant onze mois, l'évolution sera caractérisée par :

  . des épisodes de diarrhée inexpliquée (une seule fois, sera isolé un colibacille pathogène), réagissant mal au traitement sauf aux injections de gamma globulines (18 ml de Mars à Mai) qui sont partiellement efficaces.

  . une courbe pondérale médiocre,

  . une leucopénie variable; une lymphocytose variant de 78 à 5.635 éléments/mm3.

Des accidents émaillent cette longue évolution :

  . des convulsions le 13 Avril 1957, à la suite d'une injection de vaccin antipoliomyélitique ;

  . une pancytopénie périphérique, le 19 Avril, secondaire à l'administration de Chloramphénicol, disparaissant avec l'arrêt de celle-ci ; des transfusions de sang et de plasma sont effectuées en Mars et Avril.

. une injection du vaccin mixte D.T. - T.A.B. - Coq., fin Novembre 1957, déclenche un syndrome hémolytique aigu; malgré la prédnisone, il se complique d'anurie et 14 jours après l'injection vaccinale, l'enfant meurt à l'âge de 19 mois ½ le 11 Décembre 1957.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes :

Cf. tableau

2.- Myélogrammes :

Cf. tableau

3.- Vitesse de sédimentation : 1 et 3 mm. à la première heure.

4.- Groupe sanguin A_1Rh+ ; absence d'isoagglutinines anti-B.

5.- Electrophorèse sur papier : taux de gammaglobulines de 0,99 g. °/°° à 1,43 g. °/°°

6.- Dosage immunochimique des gamma-globulines sériques : 600 mg.°/°°

Immunoélectrophorèse : IgG = trait très diminué
IgA et IgM = absentes.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- PROCESSUS NECROTIQUE ETENDU :

. de la muqueuse colique qui est hémorragique,

. de la pulpe splénique ,

. des reins = nécrose corticale sous-capsulaire avec thrombose hyaline des capillaires glomérulaires et des artères corticales ; nécrose tubulaire.

. du coeur = nécrose épicardique avec thrombose hyaline des artérioles.

. La peau, le tissu sous-cutané, la plèvre viscérale sont hémorragiques.

DATES	G. R.	Hb	Réticulocytes °/°°	G.B.	POLYNUCLEAIRES									MONONUCLEAIRES						Plaquettes
					%	Nbre abs.	Poly Neutro %	Poly Neutro Nbre abs.	Polyeosin %	Polyeosin Nbre abs.	PolyBaso %	PolyBaso Nbre abs.	Myélo métam Nb abs.	Lymphocytes %	Lymphocytes Nbre abs.	Monocytes %	Monocytes Nbre abs.	Plasmocyt %	Plasmocyt Nbre abs.	
1956																				
30-8	3.600.000	91		6400	72,5	4640	72,5	4640						24,5	1568	3	192	0		
27-11	4.870.000	95	5	3100	56,5	1751	56,5	1751						24,5	760	18	558	1	31	N
1957																				
9-1	4.640.000	88	0	4000	56,5	2260	55	2200	0,5	20	1	40		30,5	1220	12	480	1	40	40 N
13-2	V A C C I N A N T I P O L I O M Y E L I T I Q U E + T R A N S F U S I O N D E S A N G																			
8-3	5.480.000	84	0	2500	49	1225	45	1125					100	36	900	14	350	1	25	↑
23-3	7.070.000	125		12500	78	9750	78	9750						16	2000	6	750	0		N
16-4	5.930.000	85	1	4800	61,5	2952	61	2928	0,5	24				25	1200	13	624			N
19-4	C H L O R A M P H E N I C O L																			
22-4	3.600.000	50	3	3600	78	2808	76	2736					72	11	396	13	468			10.800
25-4	3.550.000	77	16	1950	78,5	1531	76,5	1492	2	39				4	78	17,5	342			675000
27-4	4.150.000	77	31	4900	69,5	3405	65	3185			0,5	24	196	4	196	28,5	1397			104000
3-5	3.490.000	74	54	6300	81	5103	78	4914			3	189		7	441	11	693	1	63	320000
24-6	3.800.000	81	3	3750	50	1875	47	1762	3	113				35	1313	15	562			↑
11-9	5.070.000	92	2	5200	49	2548	48	2496	0,5	26	0,5	26		42,5	2210	6	312	2,5	78	240000
13-10	4.940.000	100	5	5050	63	3182	61	3080	1,5	76	0,5	25		31,5	1591	5,5	278			N
26-11	V A C C I N M I X T E D T T A B C O Q																			
29-11	P R E D N I S O N E																			
-	2.160.000	29	82	17000	75	12750	72,5	12325	0,5	85			340	20,5	3485	4,5	765			N
7-12	2.250.000	42	240	16100	96	15456	95	15295					161	3,5	5635	0,5	80			N
10-12	2.650.000	45	58	20000	97	19400	96	19200					200	2,5	500	0,5	100			↘

M Y E L O G R A M M E

DATES	GRANULOCYTES							ERYTHROBLASTES	LEUCOCYTES HYALINS				Megacaryocytes
	Total	POLYNUCLEAIRES			METAMYELOCYTES	MYELOCYTES	MYELOBLASTES		Total	Lymphocytes	Monocytes	Plasmocytes	
		Neutro	Eosino	Baso									
1957													
11-3	88	27,2	2	0	19	38,4	1,6	5	12,2	5,2	6,6	0,4	Normaux
19-4	CHLORAMPHENICOL												
23-4	69	30	2,6	0,2	6,4	29,4		15,4	13	4,6	8,4		Normaux

O B S E R V A T I O N N° 19

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- thymus : 0,7 g.
  . hyperplasie réticulaire,
  . rares lymphocytes, absence de plasmocytes.

- rate : 25 g.
  . Follicules occupés, soit par une nécrose centrale,
    soit par de grandes cellules réticulaires chargées d'hémosidérine.
  . rares lymphocytes à noyau picnotique, absence de plasmocytes,

- ganglions : absents,

- amygdales et base de la langue : tissu lymphoïde très réduit avec rares lymphocytes.

- appendice : - rares lymphocytes remplacés par des cellules réticulaires, phagocytaires et quelques neutrophiles.
  - absence de plasmocytes.

III.- MOELLE OSSEUSE :

Riche, répartition et maturation normales de toutes les lignées.

IV.- AUTRES ORGANES :

- foie : surcharge graisseuse périphérique, hémosidérose des cellules de Küpffer.

- atrophie cérébro-cérébelleuse croisée.

- surrénale : hyperplasie de la glomérulée ; dégénérescence cystoïde de la zone fasciculée.

EN RESUME

- Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire avec agammaglobulinémie chez un nourrisson de sexe masculin, dont le début clinique à symptomatologie digestive dominante se situe à 2 mois ½. L'évolution, qui comporte une leucopénie modérée et une lymphopénie inconstante, se déroule sur 17 mois, traduite par une diarrhée chronique, parfois sensible à la gammaglobulinothérapie, et se termine à l'âge de 19 mois ½ par une hémolyse aigue avec, à la vérification, une nécrose cardiaque du cortex des deux reins et une thromboangiopathie évocatrice du phénomène allergique de SANARELLI-SCHWARTZMANN.

OBSERVATION N° 20

Cas 2 de HITZIG-BIRO-BOSH - HUSER - 1958 (103)

- B ..... Peter, de sexe masoulin, est né le 16 Mars 1957; grossesse, accouchement et poids de naissance (3210 g.) sont normaux. Nourri au sein, il double son poids à six mois, mais à dix semaines, présente un eczéma; on note également un eczéma nummulaire chez la mère et des antécédents du même ordre chez la soeur aînée. L'étude complète des protéines sériques chez les parents et cette dernière (immunoélectrophorèse, dosage immunochimique, recherche des isoagglutinines) révèle une diminution des β_2^M globulines chez la soeur et son absence complète chez la mère.

. La maladie débuto à 6 mois par un muguet rebelle et des troubles dyspeptiques avec perte de poids qui nécessitent son hospitalisation à 7 mois ½.

. A l'examen d'entrée (28 Octobre 1957) :

- Hypotrophie pondérale : 5.880 g. pour une taille de 64,5 cm.
- E.G. médiocre et retard psycho-moteur.
- Vomissements et diarrhée avec isolement d'un Candida albicans à la coproculture.
- Muguet à Candida envahissant la luette, associé à une dermite eczématiforme des cuisses, des creux axillaires et de la région génitale.
- Foie et rate : non palpables.
- Minuscules ganglions sous-angulo maxillaires.
- Hémoculture négative; Urines, L.C.R., ionogramme sanguin, normaux.
- Discrète hyperleucocytose comportant 3.470 lymphocytes/mm3.

. Malgré le traitement comportant des antifungiques et de la Chloromycétine, la situation se dégrade, marquée par :

- une diarrhée profuse nécessitant la rehydratation veineuse,
- une chute de la courbe pondérale,
- une fièvre élevée et oscillante avec des V.S. peu augmentées (1 - 8 et 15 mm à la première heure).

- Début Novembre, le contrôle des protéines sériques montre :

  - Electrophorèse sur papier. Pour un chiffre de protides totaux à 47-57 g. °/°°, un taux de gammaglobulines de 4,7 % (de 2,2 à 2,6 g. °/°°)
  - Dosage immunochimique : 250 mg. °/°°
  - Immunoélectrophorèse : IgG : traces ;
    IgA et Ig M : absence complète.

- A dater du 12 Novembre, 20 cm3 de gammaglobulines sont adjointes au traitement.

- Mais l'évolution s'accélère :

  . La Candidase s'étend, l' "eczéma" persiste ;

  . Une pneumopathie bilatérale se fait jour,

  . Le 23 Novembre, un exanthème survient et évoluera en deux poussées.

  . La lymphopénie, inférieure à 1.000 éléments/mm3 fait place, le jour du décès, à une lymphocytose élevée.

L'enfant meurt le 3 Décembre, à 8 mois ½, dans un tableau d'asphyxie.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes : Cf. tableau

2.- Groupes sanguins : O Rh+ ; absence d'isoagglutinines anti-A et B.
Test de Coombs direct et B.W. : négatifs.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 0,4 g.

  . tissu réticulaire presque exclusif.
  . absence de lymphocytes
  . absence de corpuscules de Hassal
  . très nombreux Mastzellen.

DATES	G.R.	Hb.	Réticuloc. Erythrobl.	G.B.	POLYNUCLEAIRES									MONONUCLEAIRES						PLAQUETTES
					%	Nb. absolu	Poly Neutro %	Poly Neutro Nb. absol.	Poly Eosin %	Poly Eosin Nb. absol	Poly Baso %	Poly Baso Nb. absol	Myélo Méta Myélo Nb abs.	Lymphocytes %	Lymphocytes Nb. absol.	Monocytes %	Monocytes Nb. absol.	Plasmoc. %	Plasmoc. Nb. abs.	
1957																				
29-X-	5.790.000	75	9	11.200	62	6944	56	6272	4	448	1,5	168	56	31	3472	7	784			N
2-XI	4.550.000	63	2	4.650	61	2837	58	2706					131	26	1209	13	604			N
7-XI	4.720.000	77	15	12.800	44	5632	44	5632						55	7040	1	128			
18-XI	5.300.000	81	6	8.000	47,5	3800	46	3680			0,5	40	80	37	2960	14	1120	1,5	120	N
22-XI	-	94	-	8.400	75,5	6342	72	6048	3,5	294				8,5	714	15,5	1302	0,5	42	N
25-XI	-	81	-	10.350	80	8280	74	7658	5	518			104	11	1139	8	828	1	104	↘
28-XI	6.210.000	90	2,5	10.850	83,5	9058	73	7920	7,5	814			324	11	1194	5,5	597			N
3-XII		54	1	13.800	55	7590	55	7590						44	6072	1	138			N

OBSERVATION N° 20

- Ganglions (para-aortiques) :

  . architecture conservée ; capsule épaissie ; hyperplasie réticulaire.

  . absence de follicules, rares lymphocytes, rares plasmocytes.

- Rate : 15 g.

  . Follicules petits et nécrosés ; bordure lymphocytaire très réduite.

  . Quelques plasmocytes isolés.

  . Erythrophagocytose et mottes d'hémosidérine dans les cellules endothéliales des sinus.

- Appendice : Hyperplasie réticulaire ; rares lymphocytes et plasmocytes.

II.- MOELLE OSSEUSE : Hypoplasique.

. Lignée rouge réduite
. Aplasie complète de la série blanche
. Méga caryocytes en nombre normal
. Nombreuses cellules réticulaires.

III.- AUTRES ORGANES :

- Stomatite, oesophagite et laryngo-trachéobronchite ulcéro-fibrineuses.
- Poumons : Bronchiolite purulente ; plages d'alvéolite oedemateuse à histiocytes. Nombreux Mastzellen.
- Foie : Plages de nécrose lobulaire ; hémosidérose des cellules de Küpffer.
- Pancréatite subaigue interstitielle, infiltrats denses d'histiocytes, de polynucléaires et de rares plasmocytes.

EN RESUME

- Nourrisson de sexe masculin dont les membres féminins de la famille proche présentent une dysglobulinémie (taux des β_2M abaissé) et qui est atteint lui-même d'une aplasie thymique, sans corpuscule de Hassal et lymphocytaire avec agammaglobulinémie.

- Le début clinique à 6 mois est dominé par une Candidase extensive et une éruption "eczématiforme".

- La mort frappe l'enfant à 8 mois ½.

- Le tableau se caractérise par :

  . un chiffre moyen des lymphocytes de 2.975/mm3
  . la persistance de rares plasmocytes dans les organes lymphoïdes,
  . l'existence, dans les autres organes, de réaction inflammatoire à cellules histiocytaires, à plasmocytes (raréfiés) et à Mastzellen.
  . une hypoplasie médullaire.

OBSERVATION N° 21

JEUNE - LARBRE - GERMAIN - FREYCON 1959 (116)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Nourrisson de sexe féminin, née le 19 Décembre 1957, de parents en bonne santé, dont les hémogrammes et électrophorèses sont normaux. La grossesse, l'accouchement et le poids de naissance (3.700 g.) sont normaux ; l'élevage se passe sans histoire les trois premiers mois.

Mais les antécédents familiaux sont chargés :

C'est le 5ème enfant d'une fratrie de six, où l'on note :

  . l'aînée décédée à 3 mois ½ d'une "bronchopneumonie avec muguet important " ;
  . le 4ème décédé à 3 mois dans un tableau comportant une angine ulcéro-nécrotique, un exanthème morbilliforme, une lymphopénie.

Par contre, les deuxième et troisième garçons et le 6ème enfant (fille) sont cliniquement et biologiquement normaux.

L'apparition, à l'âge de trois mois, d'une toux tenace parfois fébrile, puis, le 13 Avril 1958, d'une pharyngite ulcéro - nécrotique, avec adénopathie satellite, et d'une otorrhée gauche, conduit à l'hospitalisation mi-avril.

- L'examen est dominé par la notion d'une alymphocytose absolue.

L'électrophorèse sur papier (23/4)montre : Albumine : 66 % ; $\alpha 1$: 4 % ; α_2 : 19 % ; β : 11 % ; γ : 0.

DATES 1958	G.R.	G.B.	POLYNUCLEAIRES										MONONUCLEAIRES			
			%	Nbre absolu	Poly Neutro.		Polyeosino		PolyBaso		Myeloc.		Lymphocytes		Monocytes	
					%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.	%	Nbre abs.
15-4	4.790.000	6.200	52	3.224	50	3.100	2	124					0		48	2.976
17-4			42		41				1				0		58	
23-4	4.410.000	4.600	51	2.341	51	2.341							0		49	2.254
24-4	PUREE DE GLOBULES BLANCS = 50 cm^3															
25-4	4.320.000	5.200	38	1.976	38	1.976							2	104	60	3.120
28-4	4.260.000	6.000	45	2.700	39	2.340	6	360					0		55	3.300
29-4	PUREE DE GLOBULES BLANCS = 60 cm^3															
30-4	4.210.000	1.300	42	546	38	494	3	39			1	13	0		58	754
2-5		6.400	30	1.920	27	1.728	2	128			1	64	0		70	4.480
3-5		7.000	26	1.820	21	1.470	5	350					1	70	73	1.610
5-5		7.400	36	2.664	36	2.664							3	222	61	4.514
6-5		3.200	13	416	13	416							4	128	83	2.656
7-5		3.400	2	68	2	68							12	408	86	2.924
8-5	SANG TOTAL = 100 cm^3															

OBSERVATION N° 21

- Malgré l'antibiothérapie fréquemment modifiée et la mycostatine associée systématiquement, l'évolution s'aggrave : les lésions pharyngées, très fébriles à 40°C, s'étendent et deviennent bilatérales, tandis que les adénopathies satellites disparaissent; de fréquentes poussées diarrhéiques achèvent d'altérer l'état général et s'impriment sur la courbe pondérale.

- Deux transfusions de 50 et 60 ml de purée de leucocytes effectuées les 24 et 29 avril ne modifient en rien ni ce tableau, ni les hémogrammes qui témoignent d'une tendance à la leucopénie, malgré les surinfections répétées, otitiques en particulier.

- Le 28 Avril, apparaît un exanthème morbilliforme et le même jour, sont pratiqués :

  . Une électrophorèse sur papier : Albumine : 50,4 % ; α 1 : 7,2 % α_2 : 20,8 % ; β : 14,7 % - L'élévation des gammaglobulines à 6,9 % est probablement imputable aux 200 mg de gammaglobulines injectés les 23-25-26 Avril et 4-5 et 6 Mai.

  . Une immunoélectrophorèse : IgG : présence nette mais faible
  IgA et IgM : absence quasi complète

  . Electrophorèse libre à l'appareil de Tiselius :

  Alb. : 50 % ; α_1 : 11,5 % ; α_2 : 6,1 et 13,5 %

  β : 3,5 et 10,5 % γ = 5,5 %.

- L'enfant meurt le 10 Mai 1958 à l'âge de 4 mois 3 semaines dans un tableau de bronchopneumopathie avec :

  - foyers pulmonaires gauches sur les clichés,
  - granulopénie, et apparition de quelques lymphocytes (408)
  - absence de gammaglobulines sur l'électrophorèse pratiqué à distance de tout apport parentéral.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes :

Cf. tableau

2.- Myélogrammes :

Cf. tableau

3.- Hémoculture : stériles ;

4.- Sérologie virale : négative ;

Par contre, on cultive, à partir des selles, un virus poliomyélitique type 1

5.- Agglutinines froides = 0 ; Leuco et thrombo-agglutinines = 0 ;

Tests de Coombs direct et indirect : négatifs.

6.- Groupe sanguin : A_2Rh.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 12 g.
  - . Architecture conservée,
  - . Absence de différenciation cortico-médullaire,
  - . Absence de lymphocytes.
- Ganglions (mésentériques) :
  - . Hyperplasie réticulaire ; sinus apparaissant dilatés.
  - . Absence de follicules et de centres clairs,
  - . Très rares lymphocytes ; pas de plasmocytes.
- Rate : 10 g.
  - . Hyperplasie relative et modérée du tissu réticulaire
  - . Très rares lymphocytes; pas de plasmocytes.
- Iléon : Persistance de l'architecture réticulaire : pas de lymphocytes.
- Tissu amygdalien : chorion vidé de tout élément lymphocytaire.

M Y E L O G R A M M E du 2 Mai 1958 (Compté sur 1.000 éléments)

			Nombre absolu	Pourcentage
	TOTAL			59,7 %
GRANULOCYTES	Poly.	Neutro	296	26,9
		Eosino	20	1,8
		Baso	-	-
	Méta Myélo.	Neutro	154	14
		Eosino	20	1,8
		Baso	-	-
	Myélocytes	Neutro	124	11,3
		Eosino	22	2
		Baso	-	-
	Pro-Myélocytes		20	1,9
CELLULES JEUNES	Myéloblastes		4	0,4
	Hémohistioblast.		6	0,6
NORMOBLASTES	Proérythroblastes		2	0,2
	Erythro	Baso	34	3
		Polychrom.	90	8,1
		Orthochrom.	44	4
LEUCOCYTES HYALINS	Lymphocytes		8	0,8
	Plasmocytes		0	0
	Monocytes		232	21,2
	Cell. réticulaires à cytoplasme basophile		22	2

O B S E R V A T I O N N° 21

II.- CONDENSATION PULMONAIRE BILATERALE

lésions histologiques d'alvéolite exsudative et hémorragique comportant de nombreuses "cellules rondes" et quelques polynucléaires.

Les autres organes sont nombreux.

EN RESUME

- Aplasie thymique et lymphoblasmocytaire à caractère probablement familial, dont l'évolution clinique débute au 3ème mois, d'un nourrisson de sexe féminin, et se déroule sur 1 mois, 3 semaines avec une symptomatologie digestive et respiratoire. L'alymphocytose est initialement absolue ; quelques éléments sanguins apparaissent en fin d'évolution (transfusions ?)

OBSERVATION N° 22

SACREZ - WILLARD - BEAUVAIS - KORN (1963) (172)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Nourrisson de sexe masculin, né au terme d'une grossesse normale. (3.500 g.)

- Les troubles apparaissent d'emblée et s'enrichissent progressivement :
  - . Anorexie, poids stationnaire, Candidase buccale au premier mois,
  - . Otite avec diarrhée à 4 mois; mais sa guérison permet une prise de poids de 830 g. (4170 - 5.000 g.)
  - . Deux deshydratations aigues nécessitent deux hospitalisations au cours des six mois suivants.

- A 10 mois, le 3 Février 1962, une nouvelle hospitalisation pour bilan permet de constater :
  - . une cachexie avec retard statural (65 cm) et un rachitisme;
  - . des signes respiratoires : toux quinteuse et dyspnée ;

. des selles molles et une candidase persistante.

. l'absence de ganglions; foie et rate sont normaux.

. une leucopénie discrète mais une lymphopénie à 7 %, soit 413
soit 413 éléments/mm3.

. un ionogramme sanguin discrètement perturbé avec une hypoprotéidémie
à 42 g. °/°°

. la outi-réaction à la tuberculine est négative.

Des explorations orientées vers le diagnostic de mucoviscidose infirment ce dernier. D'autres examens sont demandés :

. Electrophorèse des protéines : Alb. : 69,5 % ; α_1 : 2,7 % ;
α_2 : 15,4 % ; β : 9,1 % ; γ : 3,3 % (1,3 g. °/°°)

. Immunoélectrophorèse : IgG : basses
IgA et IgM : absentes.

- Malgré un traitement comportant des gammaglobulines et des transfusions de sang et malgré une alimentation au lait de femme, le poids devient stationnaire à 4.000 g.; la toux devient subintrante.

Deux épisodes de troubles vasomoteurs rappelant le "flush" de la sérotonine sont notés.

La lymphopénie persiste ; par contre, une seconde immunoélectrophorèse montre l'apparition d'un trait des IgA.

- L'enfant décède le 31 Mars 1962 à l'âge de 1 an.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Hémogrammes :

Cf. tableau

- Myélogramme : Lymphocytes : 14 % , absence de plasmocytes.

- Groupe sanguin : B Rh+; pas d'isoagglutinines anti-A.

- Radiographies du squelette : ostéoporose ;
retard d'ossification.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

1.- ORGANES LYMPHOÏDES :

- thymus : pratiquement inexistant, quelques cellules adipeuses.

- Ganglions : hypoplasie des follicules ; pas de centres clairs.
  hyperplasie réticulaire ; sinus paraissant dilatés.
  quelques plasmocytes, parfois en amas (corps de Russel)
  éosinophilielocale.

- Rate : - Pulpe blanche : peu atrophiée
  Présence de corpuscules de Malpighi,
  Mais centres germinatifs absents.

  - Cordons de Billroth : raréfaction cellulaire,
  quelques éléments lymphoïdes,
  relativement jeunes ;
  2 à 5 % de plasmocytes.

  - nombreux macrophages d'origine réticulaire,
  - légère métaplasie myéloïde.

- Tractus digestif : rareté des nodules lymphoïdes.

II.- AUTRES ORGANES :

- Poumons : Pneumonie à pneumocystis Carinii
  Pas d'infiltration plasmocytaire des cloisons.

- Foie : des mononucléaires et quelques éléments lymphoïdes
  infiltrent certains espaces - porte.

III.- MOELLE : Lignées pauvrement représentées ; présence de plasmocytes.

EN RESUME

- Aplasie thymique et lymphoplasmocytaire avec agammaglobulinémie découverte chez un nourrisson de sexe masculin, à l'âge de 10 mois, alors que les premiers troubles remontent au premier mois.

  L'enfant meurt à 1 an dans un tableau respiratoire consécutif à une infestation par le pneumocystis carinii.

  On note quelques particularités :

  - la lymphopénie sévère contrastant avec une lymphocytose médullaire à 14 %.
  - l'apparition terminale d'un trait des IgA.
  - l'histologie splénique partiellement respectée ;
  - la notion de "flush" type sérotonine.

  Enfin, les explorations digestives poussées ont conclu à une entéropathie exsudative sans stéatorrhée par "stase lymphatique" mais avec une certaine réserve.

DATES 1962	G. R.	Hb	G. B.	POLYNUCLEAIRES								MONONUCLEAIRES			
				%	Nbre absolu	Poly Neutro %	Poly Neutro Nbre absolu	Poly Eosino %	Poly Eosino Nbre absolu	Poly Baso %	Poly Baso Nbre absolu	Lymphocytes %	Lymphocytes Nbre absolu	Monocytes %	Monocytes Nbre absolu
6-2	4.500.000	84	5.900	91	5.369	91	5.369					7	413	2	118
23-2	4.640.000	91	8.600	86	7.396	86	7.396					6	516	8	688
8-3	5.520.000	110	5.600	82	4.592	80	4.480	1	56	1	56	10	560	8	448
27-3	5.120.000	98	4.400	86	3.784	85	3.740					1	44	13	1.105

OBSERVATION N° 22

OBSERVATION N° 23

BERNARD - COIGNET - CASAMATA - CERIN

1963 (22) -

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

Fr ..... Joseph est né le 2 Décembre 1961 (3.200 g.)premier-né de parents en bonne santé et présentant une consanguinité éloignée. La grossesse et l'accouchement sont normaux.

- La maladie débute à 3 mois ½ en Mars 1962 par un muguet buccal rebelle aux traitements habituels. Deux mois plus tard, un exanthème en plaques envahit en quelques jours tronc et membres, alors que la croissance pondérale s'arrête et qu'une toux opiniâtre apparaît. Pendant deux mois, ce tableau persiste sans fièvre. Mais, mi-Juillet, on note une hépatosplénomégalie, une anémie normochrome sévère sans anomalie de la formule blanche (alors qu'une hypoplasie de la lignée blanche est révélée par le myélogramme).

- A l'âge de 8 mois, le 27/7/62, l'enfant est hospitalisé pour un tableau associant :

1° - une dénutrition progressive (il n'a pris que 400 g.du 3ème au 7ème mois),

2° - un muguet buccal (langue, voile, palais) à Candida albicans,

3° - une dyspnée permanente avec toux, encombrement bronchique et cyanose; et à la radio, une grisaille complète de l'hémathorax gauche et de la base droite, et une petite bulle paramédiastinale gauche ;

4° - un exanthème généralisé aux 4/5 du revêtement cutané ; polymorphe, il comporte :

. des plaques rouges légèrement saillantes, parfois xconfluentes, sur la face et le tronc et plus ou moins squameuses ;

. des macules arrondies hypervasculaires du cuir chevelu;

. de petits éléments brunâtres en grain de farine de lin sur les membres.

Cet exanthème n'est pas prurigineux.

Les prélèvements cutanés n'isolent pas de Candida albicans.

5° - enfin, une pâleur intense, cutanéo-muqueuse, associée à une hépatosplénomégalie notable.

. L'Hémogramme montre :

G.R. : 4.700.000 ; Hb : 55 % ; V.G. : 0,57 ;
G.B. : 9.700 ; P.N. : 70 % ; P.E. : 3 % ; Monocytes : 4 % ;
Lymphocytes : 23 % soit 2.231 /mm3.

. Le Myélogramme : frottis d'aspect normal.

leucocytes hyalins : 2 éléments.

. Electrophorèse des protéines :

P.T. = 55 g. °/°°
S.A. = 54 %
1 = 9 %
2 = 14,5 %
1 = 15,5 %
2 = 3 %

= 4 % (2,20 g. °/°°)

. Tests de la sueur : normaux.

- L'évolution, malgré l'antibiothérapie, les antifungiques (Mycostatine et Crisefuline à fortes doses), les gammaglobulines standards (6 cm3 en deux injections) et les transfusions de sang (170 g. en 8 fois) s'aggrave progressivement :

  - Une anorexie, des vomissements et une diarrhée chronique, doublée d'un accès aigu avec deshydratation importante, font perdre encore 300 g.
  - Le muguet s'étend au pharynx et apparaît dans la région périnéale.
  - La bronchopathie fut à l'origine d'apnées dramatiques, d'un hippocratisme digital et retentit sur le coeur droit avec défaillance cardiaque aigue difficilement réductible par la digitaline.
  - Des abcès à staphylocoque doré de la fesse gauche et du mollet droit finirent toutefois par cicatriser sous pénicilline.

Cette évolution, qui se déroula jusqu'à mi-Octobre, a été caractérisée par :

. l'absence de fièvre, sauf un accès passager ;

. une splénomégalie constante ;

. la survenue, le 16 Août, d'un exanthème morbilliforme généralisé de 48 heures,

. l'apparition d'une lymphopénie :

8 Août : G.B. : 7.500 Lymphocytes 6 % (450/mm3)

27 Août : G.B. : 7.000 Lymphocytes 21 % (1470/mm3)

. la persistance de l'hypogammaglobulinémie :

. à 10 % le 14 Août, mais après transfusion ;

. à 2 % le 2 Octobre, pour un taux de P.T. à 64 g.

Le décès survient au domicile des parents mi-octobre 1962 à 10 mois ½ si bien qu'il n'y a pas eu d'examen anatomique.

OBSERVATION N° 24

. GITLIN - VAWTER - CRAIG - 1964 (80)

. FARBER et VAWTER 1964 (67)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

K.A., de sexe féminin, est née à terme (3200 g.) d'une primipare de 21 ans.

. les antécédents obstétricaux sont chargés :

- anémie gravidique et métrorragies pendant 72 h., 9 jours avant l'accouchement.
- Celui-ci se fait sous rachi-anesthésie, le travail dure 12 h. (présentation du siège)
- Devant la pâleur du nouveau-né, avec une hémoglobine à 1 g.%, on transfuse 50 ml. de sang total à la 36ème heure. L'hémoglobine remonte à 12 g. %.
- Groupes sanguins : Maternel : A Rh - ; paternel A Rh + ; enfant ORh- (ARh - à un deuxième résultat).
- Pas d'ictère.

. Aucun renseignement ne permet d'expliquer un certain nombre de décès en bas âge retrouvés dans les générations antérieures.

- L'enfant gagne le domicile de ses parents à l'âge de 2 jours, mais elle "tire" mal, régurgite et souffre à 3 jours d'une conjonctivite, à 6 jours d'une infection ombilicale avec diarrhée que ne guérissent pas les antibiotiques.

- A 10 jours, elle est hospitalisée et l'on note :

. un Sclérème,

. au ionogramme sanguin, une hyponatrémie, une hyperchlorémie et une hyperkaliémie.

. une bilirubinémie à 24 mg °/°° ; un L.C.R. contenant 7 éléments et 0,50 g. d'albumine.

- Au 15ème jour, ne pesant plus que 2.300 g., elle est transférée à BOSTON, où l'on constate :

  . un état marastique sévère ;

  . un sclérème, une peau très "rouge", des pétéchies du visage ; un cri faible, une fontanelle déprimée, mais pas de signes en foyer.

  . l'enfant se tient en opisthotonos ; la respiration est superficielle, l'abdomen ballonné.

  . l'ombilic est cicatrisé et sec, mais l'enfant rejette des secrétions purulentes par le nez, la bouche, l'anus, où l'on isole un staphylocoque blanc.

  Un micrococcus tetragène pousse à partir d'un prélèvement ombilical.

  . la nuque est raide, les bases encombrées, le foie et la rate augmentés.

Les examens complémentaires mettent en évidence :

  . une leucopénie avec granulopénie : 200 G.B. et 15 % polynucléaires, puis 600 G.B. et 20 % de polynucléaires.

  . une hyperchlorémie à 129 mEq °/°°, une azotémie à 0,89 g. °/°°.

- Placé sous oxygène et perfusé , il reçoit une antibiothérapie massive, doublée de 100 mg de gammaglobulines/kg ; à la 12 ème heure, on transfuse un culot de 5 X 10^9 leucocytes et de 10^{11} plaquettes frais. Rapidement apparaît un rythme de Cheyne-Stokes et l'enfant meurt 16 heures après son admission, au 15ème jour.

B.- ANATOMO- PATHOLOGIE

I.- SEPTICO-PYOHEMIE intéressant les poumons, les reins, le foie; ce dernier et le pancréas sont le siège d'une nécrose étendue ou en foyers. Pas de réaction inflammatoire. Méninges hyperhémiées ; gliose cérébro-cérébelleuse.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- thymus : 1 g.
  - absence de différenciation cortico-médullaire,
  - hyperplasie réticulaire, lobules entourés par une large zone de tissu fibro-conjonctif.
  - absence de lymphocytes,
  - absence de corpuscules de Hassal.

Rate : - volume normal
- absence de corpuscules de Malpighi,
- très rares lymphocytes ; quelques cellules plasmocyt
- nombreux macrophages et foyers bactériens dans la pulpe rouge, sans réaction à polynucléaires.

Ganglions :

- hyperplasie réticulaire,
- absence de follicules primaires et de centres germinatifs,
- très rares lymphocytes, quelques cellules plasmocytoPides ,
- quelques macrophages épars,chargés d'hémosidérine.

Tractus digestif :

- Ulcérations muqueuses ; absence de follicules, qui sont remplacés par des cellules réticulaires. Quelques lymphocytes épars dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

III.- MOELLE OSSEUSE :

- Granulopénie,
- Présence de mégacaryocytes, d'érythroblastes, d'hémocytoblastes, de rares monocytes et de nombreux noyaux nécrosés.

IV.- LUMIERES VASCULAIRES :

- Malgré la transfusion pre-mortem, absence de granulocytes.

EN RESUMÉ

- Nourrisson de sexe féminin dont l'anémie néo-natale laisse entier son problème étiologique, seule la possibilité d'une transfusion foeto-maternelle n'ayant été ni éliminée, ni confirmée.

L'évolution mortelle en 15 jours est caractérisée par une infection généralisée à porte d'entrée ombilicale probable, mais finalement sans germe précis, avec thrombopénie périphérique et agranulocytose sanguine et médullaire ; la cachexie est très sévère et s'accompagne d'une érythrose cutanée intense.

La vérification révèle une aplasie thymique et lymphoplasmocytaire avec présence de cellules plasmocytoïdes dans la rate et les ganglions.

OBSERVATION N° 25

Julien MARIE - HENNEQUET - JARLIER - WATCHI - ROUX -

SEGUIN - RICHARDET - 1965 (135)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- TER ..... Philippe est le frère aîné de nos deux observations principales (1 et 2); deuxième enfant, né le 26 Juillet 1963 (3.350 g.) il va bien jusqu'à deux mois.

- Le début de la maladie est alors insidieux : en effet, les selles sont un peu trop molles puis une diarrhée franche se confirme qui résistera aux modifications diététiques.

  Son aggravation et son association, à 3 mois ½, à une fébricule et une toux sèche conduisent à une première hospitalisation à MANTES, où l'on constate un muguet; on entreprend une rehydratation sous couvert d'antibiotiques et de mycostatine.

  L'hémogramme montre une leucocytose modérée à 11.000, dont 36 % de lymphocytes (3960).

  Progressivement, la situation s'aggrave avec apparition d'un syndrome respiratoire très dyspnéisant et fébrile; la leucocytose s'accentue (15.000, puis 25.600 dont 73 % de polynucléaires) si bien que l'enfant est transféré à PARIS dans le Service du Professeur Julien MARIE le 10 Décembre 1963.

- Examen à l'entrée :

  - Agé de 4 mois ½, il pèse 5.700 g.; le tableau est dominé par une pneumopathie dyspnéisante avec défaillance cardiaque (galop intermittent et gros foie) et foyer pulmonaire de la base gauche.

    Les aires ganglionnaires sont occupées par de petits ganglions de consistance normale.

  - Sur l'hémogramme, une hyperleucocytose à 18.200, dont 53 % de lymphocytes (9.646/mm3),
  - L.C.R. = normal
  - Albuminurie : 0,70 g. °/°°
  - Coproculture : négative
  - Radiographie du thorax : gros coeur, bases floues.
  - E.C.G. : bloc incomplet droit.

- L'évolution sera désormais fluctuante :

1.- Le muguet a disparu; les signes cardio-respiratoires obéissent bien aux antibiotiques et à la digitaline ; l'appétit revient, cependant, un fond de polypnée persiste et les selles restent parfois molles.

La leucocytose fait place à une leucopénie (6.400 dont 48 % de lymphocytes (3072).

2.- Mais, du 22 au 29 Décembre, une diarrhée à colibacille 55B5 avec deshydratation aigue fait reculer les progrès; puis apparaît une infection urinaire à Klebsiella sans pyurie.

3.- Après quelques jours de rémission, la toux réapparaît, de même que le muguet buccal que l'on dissocie aisément de deux ulcérations torpides des piliers antérieurs.

Dès lors, l'état général se dégrade : anorexie, amaigrissement, toux, candidase buccale, selles molles par intermittence, autant d'éléments préoccupants que l'on ne rattache pas, à cette époque, au diagnostic, malgré une lymphocytose à 1248 le 13 Janvier.

4.- De nouveaux incidents surviennent :

. Colibacille 111 B4 à la Coproculture du 20 Janvier.
. Otite suppurée bilatérale à Staphylocoque doré le 23.
. Récidive de la moniliase buccale et candida dans les selles.

A cette époque, la leucopénie persistante fait envisager une faillite des fonctions immunitaires et demander une électrophorèse sur papier :

Alb. = 53, 3 % ; α1 = 8 % ; α2 = 15,5 % ; β = 12,4 %
γ 10,8 %

Des perfusions de plasma et une injection de 2 ml de gammaglobulines (25 Janvier) font différer l'immunoélectrophorèse.

5.- Une nouvelle amélioration est vite interrompue par :

. une diarrhée à staphylocoques pathogènes et à levures le 10 Février, tandis qu'une lymphopénie s'installe à partir du 29 Janvier.

. elle se complique d'une surinfection à colibacille 111 B4 améliorée par les antibiotiques intestinaux.

6.- Mais, le 20 Février, l'évolution prend un nouveau tournant :

. d'une part, la diarrhée récidive et dorénavant persistera jusqu'au décès, de même que le muguet, responsable d'une cachexie progressive,

. d'autre part, la constatation, le 17 Février, de l'absence de rate et surtout de ganglions palpables donne à l'évolution, jusqu'alors incompréhensible, une signification que l'on rapporte à un syndrome de carence immunitaire, mais encore trop axée sur la leucopénie.

. enfin, un nouveau symptôme clinique apparaît :

- à dater du 20 Février, des réactions vaso-motrices paroxystiques intenses de courte durée (3 - 4 h.) apparaissent ;
- elles ne disparaissent que le 28 pour faire place à un exanthème morbilliforme qui disparaîtra le 3 Mars, veille du décès.

- Le décès survient le 4 Mars 1963 à 7 mois, 6 jours, après cinq mois d'évolution, dans un état de cachexie intense très fébrile, qu'explique partiellement une diarrhée intense, alors que, depuis 48 heures, l'enfant reçoit des perfusions d'amphotericine B et d'albumines humaines, et 4 ml de gammaglobulines (1,400 g) le 3.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1° - Hémogrammes :

Cf. Tableau

2° - Myélogramme :

Cf. tableau

3° - Electrophorèses sur papier :

	P.T. g.°/°°	Alb. %	$\alpha 1$ %	$\alpha 2$ %	β %	γ %
30.1.1964	67	53,3	8	15,5	12,4	10,8
24.2.1964	55	62,1	3,9	13,1	11,9	9
2.3.1964	46	52,1	9,2	17	9,4	12,3

4°.- Immunoélectrophorèse (2 Mars) :

- Ig G = diminution nette
- Ig A et Ig M = diminution importante; disparition quasi-complète des traits de précipitation.
- γ_2 = augmentés.

DATES	G. R.	G. B.	POLY NUCLEAIRES	MONONUCLEAIRES				
				Lymphocytes			Monocytes	Plasmocytes
				Total	G. Lym.	P. Lym.		
3-12-63	4.600.000	11.000	4.000	3.960	2.420	1.540	3.040	
9-12	4.800.000	25.600	18.700	4.608	512	4.096	2.292	
16-12	5.100.000	6.400	2.880	3.072	2.304	768	448	
27-12	5.000.000	9.400	1.236	5.614	2.914	2.700	2.550	
6- 1-64	5.880.000	23.000	19.320	3.220	1.150	2.070	460	
20- 1	5.450.000	2.800	1.092	1.434	1.316	168	224	
23- 1	-	2.400	1.272	840	648	192	288	1
4- 2	4.590.000	2.000	1.220	680			140	
19- 2	5.350.000	1.200	552	492	420	72	156	
26- 2	-	4.200	3.192	378	378	0	462	
2- 3	-	2.000	720	1.260	480	780	20	
4- 3	4.600.000	1.600	16	1.248	1.040	208	272	4

DATES	TOTAL	GRANULOCYTOSE									NORMOBLASTES					LEUCOCYTES 1/1 HYALINS			
		Polynucleaires			Métamyélocytes			Myélocytes			PROMYELOCYTES	MYELOBLASTES	TOTAL	Proerythroblastes	Erythro Basophiles	Erythro Polychromato	Erythro Orthromato	TOTAL	LYMPHOCYTES	PLASMOCYTES	MEGACARYOCYTES
		Neutro.	Eosino.	Baso.	Neutro.	Eosino.	Baso.	Neutro.	Eosino.	Baso.											
1963																					
18-2	42	8			20			12				2	37	2	15	16	16		17	2	+

OBSERVATION N° 25

5° - Groupe sanguin = O Rh -

Tests de Coombs direct = négatif.

Anticorps anti-leucocytes, antiplaquettes : absence.

6° - Flore intestinale = (2 Mars) :

Bacilles gram - = 90 %
Cocci gram + = 10 %

7° - Tests virologiques = négatifs.

A.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 0,65 g. ses deux lobes sont bien reconnaissables.
  - architecture lobulée conservée
  - cortex absent ; la périphérie du lobule est occupée par un tissu conjonctif pauvre en cellules.
  - hyperplasie réticulaire,
  - absence de corpuscule de Hassal,
  - quelques cellules plasmocytoïdes et histiocytaires,
  - nombreux mastocytes métachromatiques disséminés à travers le lobule et les cloisons interlobulaires.
- Ganglions lymphatiques : absence complète à tous les étages viscéraux.
- Rate = normale
  - congestion marquée de la pulpe rouge,
  - pulpe blanche : non atrophique ; présence de petits lymphocytes dont la densité est cependant moins marquée que normalement.
  - de rares plasmocytes.
- Tractus digestif :
  - muqueuse pâle,
  - amas lymphoïde rares et pauvres en cellules, sans aspect de follicules à centre clair; ces amas sont plus abondants au niveau de l'appendice sans atteindre cependant la densité cellulaire habituelle.

II.- AUTRES ORGANES :

- Poumons = Normaux
- Bronches = rares plasmocytes
- Foie = 200 g. ; fibrose avec hyperplasie réticulaire diffuse portale et périlobulaire. Dégranulation des hépatocytes et stéatose microalvéolaire non systématisée.
- Surrénale gauche : occupée à la périphérie par une prolifération sympathoblastique à la phase préinvasive.
- Encéphale, séreuses, reins, coeur, pancréas, thyroïde : normaux.

III.- MOELLE OSSEUSE : pauvre; rares lymphocytes ; nombreux mégacaryocytes.

— EN RESUMÉ —

- Premier enfant d'une série de trois cas masculins d'alymphocytose familiale, avec aplasie thymique et absence de corpuscule de Hassal, agénésie des ganglions lymphoïdes mais rate subnormale.

L'évolution clinique, qui débute à deux mois, se déroule sur cinq mois, caractérisée par une succession ininterrompue d'infections digestives, auriculaires, urinaires à germes figurés, que doublent une candidase buccale urinaire digestive et un syndrome respiratoire qui inaugurera le début aigu de la maladie. Réfractaires aux traitements variés qui comportent entre autre du sang et des gammaglobulines, ces troubles conduisent à la cahexie terminale contemporaine de troubles vaso-moteurs importants et paroxystiques, puis d'un exanthème morbilliforme.

- Cette observation se caractérise par :

. la disparition, en cours d'évolution, des ganglions lymphoïdes palpables jusqu'au 5ème mois ½.

. la survenue très tardive de la lymphopénie (5ème mois) par rapport au début clinique et contemporaine d'une leucopénie autour de 2.000, les deux isolées ;

. une mastocytose thymique que l'on ne peut s'empêcher de rapprocher des troubles vaso-moteurs de la phase terminale, qui sont très proches du "flush" de la sérotonine.

. un sympathoblastome pré-invasif de la surrénale gauche.

OBSERVATION N° 26

KADOWAKI - ZUELZER - (1965) (117)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Enfant noir, de phénotype masculin, né à terme (2850 g.) au terme d'une grossesse normale. Pas de consanguinité des parents.

- Des infections respiratoires sévères ouvrent la scène à 1 mois; l'électrophorèse sur gel d'amidon montre un taux de 900 mg °/°° de gammaglobulines, mais une lymphocytose de 5.254/mm3.

- A trois mois, on note un arrêt de la prise de poids, des selles molles et fétides et un exanthème squameux généralisé, avec alopécie en clairière; à l'examen des adénopathies généralisées.

- Pendant la première année, les infections respiratoires récidivent fréquemment, s'associant à une hyperleucocytose due en grande partie à la lymphocytose qui oscille de 3456 à 6705 éléments/mm3 et à une éosinophilie variant de 260 à 5610. Une biopsie ganglionnaire montre l'aspect constaté plus tard.

- A 1 an, la lymphocytose à 6194 contraste avec une absence de lymphocytes sur le myélogramme, qui est normal par ailleurs.

  Les électrophorèses sur papier et en gel d'amidon montrent un taux de gamma-globulines à 6,25 g. °/°°. L'immuno-électrophoèrse une dissociation entre les IgG diminuées (3,14 g.°/°°), les IgA normales (1,42 g.°/°°) et les IgM augmentées (1,69 g.°/°°).

  Groupe sanguin : O; absence d'isoagglutinines.

- Malgré l'antibiothérapie, l'état général s'altère rapidement, une pneumopathie subaiguë s'installe; la dermatose persiste sans changement.

  Finalement, l'enfant meurt à 16 mois dans un tableau de cachexie oedemateuse et de détresse respiratoire. La lymphocytose reste élevée; l'éosinophilie a disparu.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes :

Cf. tableau

2.- Sexe chromatinien : moins de 5 % de corpuscules de Barr.

3.- Cultures de cellules en présence de Phytohémagglutinine :

Ces cultures ont été pratiquées à partir du sang périphérique, de fibroblastes cutanés et de cellules médullaires.

Résultats :

Cf. tableau

Il existe donc, en dehors de toute transfusion de sang, un chimérisme XX - XY de cellules sanguines et donc probablement des lymphocytes.

Les cellules dont le caryocyte comporte deux chromosomes X seront définitivement considérées d'origine maternelle après la vérification La constitution chromosomique des cellules médullaires a changé au cours de l'évolution :

. à 12 mois, on reconnaît 46 chromosomes normaux ;
. à 15 mois, une nouvelle lignée de cellules souches apparaît à 45 chromosomes, avec perte d'1 chromosome 18 (E); le chromosome restant est épaissi, défiguré, ressemblant à une métaphase anormale d'une leucémie en rémission (mais d'autres critères de microscopie optique ont permis d'éliminer une telle hypothèse).

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- Pas de vestiges de gémellaité avortée; sexes gonadique et gonophorique masculins.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : moins de 3 g.
  - absence de différenciation cortico-médullaire,
  - absence de corpuscules de Hassal et de lymphocytes,
  - stroma fibreux.

AGE en mois	G. R.	G. B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES			
			%	Nbre absolu	Poly Neutro. %	Poly Neutro. Nbre absolu	Poly Eosino. %	Poly Eosino. Nbre absolu	Lymphocytes %	Lymphocytes Nbre absolu	Monocytes %	Monocytes Nbre absolu
1 mois		14.200	60	8.520	58	8.236	2	284	37	5.254	3	426
3		13.000	69	8.970	67	8.710	2	260	29	3.370	2	260
3 1/2		16.800	67	11.256	67	11.256	0	-	30	4.040	3	504
4		7.200	52	3.744	43	3.096	9	648	48	3.456	0	-
5		9.450	45	4.252,5	21	1.984,5	24	2.268	43	4.063	12	1.134
7		14.900	49	7.301	21	3 129	28	4,172	45	6.705	6	894
9		11.300	54	6.102	20	2.260	34	3.842	39	4.407	7	791
11		17.000	88	14.960	35	5.950	33	5.610	25	4.350	7	1.190
12		16.300	62	10.106	43	7.009	19	3.097	38	6.194	0	-
13		25.850	59	15.251,5	49	12.666,5	10	2.585	31	7.029	10	2.585
15		11.100	66	7.326	66	7.326	0		31	3.341	3	333

AGE	PRELEVEMENTS								
	SANG PERIPHERIQUE			FIBROBLASTES CUTANES			CELLULES MEDULLAIRES		
	Nbre de cellules observées	XX %	XY %	Nbre de cellules observées	XX %	XY %	Nbre de cellules observées	XY %	%
11 mois	10	40 (4)	60 (6)						
12 mois	24	27 (6,5)	73 (17,5)	114	0	100 (114)	116	0	100 (116)
14 mois	9	33 (3)	77 (6)						
15 mois							118	0	100 (118)
16 mois				204	0	100 (204)			

(Cultures de cellules en présence de P.H.A.)

OBSERVATION N° 26

- Amygdales : absence de tissu lymphoïde ; quelques lymphocytes en amas à la base de la langue

- Rate : 26 g. (augmentée)

  - absence de follicules et de centres clairs.
  - mais présence de foyers étendus de lymphocytes matures disséminés à travers la pulpe blanche, autour des vaisseaux et dans leur paroi ; certains sont pyroninophiles.
  - pas de plasmocytes.

- Ganglions : augmentés de volume,

  - même aspect lymphocytaire,
  - prolifération histiocytaire et fibroblastique.

- Tractus digestif :

  - absence de follicules ; persistance de rares lymphocytes et plasmocytes ; présence d'histiocytes et de cellules éosinophiles dans la muqueuse de l'estomac du duodenum et de l'iléon.
  - quelques plages de lymphocytes dans l'appendice.

III.- AUTRES ORGANES :

- Poumons, glandes salivaires, foie et peau comportent également une infiltration lymphoplasmocytaire et histiocytaire.

IV.- MOELLE OSSEUSE : Hyperplasique.

EN RESUMÉ

- Il s'agit d'un nourrisson dont le sexe phénotypique, chromatinien, gonadique et gonophorique est masculin, qui fait une maladie cliniquement semblable à la lymphocytophtisie avec infections respiratoires récidivantes, un syndrome digestif et une évolution terminale caractérisée par une cachexie oedemateuse.

  L'autopsie découvre une aplasie thymique avec absence de corpuscules de Hassal et de lymphocytes ; une atrophie des follicules lymphoïdes, mais présence, plus ou moins riche, de lymphocytes dans les autres organes, certains étant pyroninophiles.

Il existe des faits particuliers :

. présence de ganglions palpables à l'examen clinique,
. lymphocytose sanguine élevée, mais pauvreté lymphocytaire au myélogramme,
. une dysglobulinémie rappelant celle d'ISRAEL-ASSELAIN.

Le caractère remarquable de cette observation consiste dans l'aptitude des lymphocytes circulants à se transformer, révélant ainsi un chimérisme XX - XY ; cette double population appartient à la mère et à l'enfant.

OBSERVATION N° 27

MATSANIOTIS - APOSTOLOPOULOU - VLACHOS - 1966 (141)

HISTOIRE DE LA MALADIE

- K.S., de sexe féminin, est la première née de parents bien portants ; grossesse et accouchement sont normaux (2.700 g.)

- D'emblée, un muguet buccal va évoluer, résistant à toutes les thérapeutiques antifungiques. A 4 mois ½, un accès thermique à 39° inexpliqué rétrocède sous tetracycline; mais un exanthème maculo-papuleux, particulièrement humide aux parties couvertes, lui succède.

- A 5 mois, le 29 Mars 1965, elle est hospitalisée.

. L'état général n'est pas inquiétant : fièvre à 38°5; pouls en rapport; respiration à 40 mouvements/minute ; poids : 6400 g.

. Par contre, existe un muguet envahissant et une mycose cutanée étendue; le cliché du thorax montre des opacités disséminées ; l'ombre médiastinale est très étroite.

. Examens complémentaires :

Hémogramme : Hb : 10,7 g.% ; G.B. : 5.000/mm3 ; PN : 54 % ; PE : 6 % ; Lymphocytes : 40 % soit 2.000/mm3.

Protidogramme : P. totaux : 64 g.°/°°; Alb. : 46 g.; Glob. : 18 g. Rapport SA/SG = 2,6.

Electrophorèse sur papier : absence de gamma - globulines.

Ionogramme sanguin : Urée : 0,26 g.°/°° ; Na : 135 mEq/l.; Cl. = 96 mEq/l.

Uroculture et prélèvements de gorge : présence d'un Escherichia Coli.

Deux tentatives de culture des lymphocytes circulants, en présence de PHA, échouent.

- Malgré l'antibiothérapie intensive, la mycostatine et la gamma-globulinothérapie (1,6 ml/kg au total), les images pulmonaires s'étendent, une diarrhée amicrobienne apparaît. Redoutant une candidase septicémique, on administre des perfusions d'amphotéricine B.

Rapidement, l'enfant meurt dans un tableau de bronchopneumonie à 5 mois 1 semaine, sans amaigrissement, avec une lymphocytose périphérique normale : 2970 et 3850 lympho/mm3.

ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- POUMONS : Infestation à pneumocystis Carinii, responsable de nombreuses atelectasies; les cloisons interalvéolaires sont infiltrées par des lymphocytes, des histiocytes, quelques polynucléaires mais pas de plasmocytes.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 4 g.
  - Architecture conservée ; hyperplasie fibro-conjonctive des cloisons.
  - Absence de différenciation cortico-médullaire,
  - Absence de petits lymphocytes.
  - Hyperplasie réticulaire.
  - Absence de corpuscules de Hassal.

- Ganglions : petits ; absence de follicules et de plasmocytes.
  - très rares petits lymphocytes groupés en amas ;
  - nombreuses cellules réticulaires et macrophages.

- Rate : 12 g. ; absence de follicules, très rares petits lymphocytes.
  - Artérioles spléniques enserrées par du tissu conjonctif et des cellules réticulaires.

- Tractus intestinal :

  . Intestin : la diminution du nombre des lymphocytes de la lamina propria n'est pas très sévère : ils sont souvent groupés sans former de follicules clos toutefois quelques plasmocytes sont observés.

  . Iléon terminal : Les plaques de Peyer persistent et contiennent un nombre normal de petits lymphocytes ; les follicules clos, typiques, possèdent un centre germinatif. Par contre, des plasmocytes sont absents.

  . Appendice : quelques lymphocytes disséminés, sans follicules.

III.- MOELLE OSSEUSE :

. pauvreté en cellules lymphoïdes ; absence de plasmocytes.
. Normale, par ailleurs.

IV.- AUTRES ORGANES :

. Foie : 300 g. Surcharge graisseuse ; foyers inflammatoires à lymphocytes.

. Ulcérations de la muqueuse oesophagienne.

— EN RESUMÉ —

- Aplasie thymique, avec absence de corpuscules de Hassal et lymphoplasmocytaire respectant l'iléon terminal et partiellement l'appendice. L'évolution, qui s'étend sur toute la durée de vie, est caractérisée par une Candidase cutanéo-muqueuse rebelle, une infection à pneumocystis Carinii qui emporte le petit malade à 5 mois ½ et une diarrhée terminale.

  La lymphocytose sanguine reste constamment normale; les gammaglobulines sont inexistantes ; les cultures de lymphocytes, infructueuses.

— OBSERVATIONS N° 28, N° 29, N° 30 —

Cas N° 3 - 4 et 11 de HAWFORTH - HOOGSTRATEN - TAYLOR 1967 (100)

Ces auteurs rapportent 13 observations qu'ils ont observées ces quinze dernières années dans le Winnipeg; nous en retenons trois :

A.- DEUX OBSERVATIONS FAMILIALES

Les parents sont mennonites. Le père est bien portant, de même que ses dix frères et soeurs ; un oncle paternel a eu deux garçons morts en bas âge. La mère, également bien portante, d'une famille de douze enfants, a un oncle paternel dont un enfant est décédé avant un an.

Les examens sériques et hématologiques des deux parents sont normaux.

1º.- C A S Nº 3 de HAWORTH

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Garçon né en Septembre 1959 (premier né) pesant 3910 g.
- A deux mois, apparaissent une ulcération buccale entraînant une dysphagie, une toux rebelle et des troubles dyspeptiques avec perte de poids.

- L'hospitalisation est nécessitée à trois mois par :

  • une dénutrition importante : 4.900 g. pour une taille de 62 cm.

  • une candidose buccale, des signes respiratoires et une infection à Proteus Vulgaris du pharynx, des selles et urinaire.

Les examens complémentaires montrent :

  • Hémogramme : G.B. : 5.900; Lymphocytes : 2.890/mm3

  • Electrophorèse sur papier : P.T. = 55 g.°/°° ; Alb. : 39,4 g.°/°°; $\alpha 1$: 2,2 g.°/°°; $\alpha 2$: 5,4 g.°/°° ; β : 6,1 g.°/°° ; γ : 1,9 g./l.

- Malgré les antifongiques majeurs et les gammaglobulines, l'état général reste médiocre, les signes pulmonaires cliniques et radiologiques s'aggravent

Les hémogrammes successifs montrent :

- G.B. : 8.100 ; Lymphocytes : 2.430/mm3
- G.B. : 5.900 ; Lymphocytes : 770/mm3.

- L'enfant décède à l'âge de 15 semaines.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

- Thymus : 5 g. - hypoplasie lymphoïde ; absence de corpuscules de Hassal.
- Ganglions et rate : Hypoplasie lymphoïde.
- Poumons : Pneumonie à cellules géantes ; exsudat alvéolaire.

IIº.- C A S 4 de HAWORTH

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Après un deuxième garçon, bien portant, un frère naquit en 1963 avec un poids de naissance de 3.630 g.
- Une "séborrhée infectée" qui a débuté à l'âge de 7 jours et résiste aux antibiotiques locaux et généraux, entraîne l'hospitalisation à 4 mois ½ : l'enfant amaigri (5.000 g.) est irritable, et ne présente aucun ganglion palpable.

  L'Hémogramme montre : Hb : 12,6 g. %; G.B. : 14.600 ; lymphocytes : 5.840/mm3.

  Une rhinite purulente et un abcès du cuir chevelu à staphylocoque doré obéissent bien aux antibiotiques si bien que l'enfant regagne le domicile de ses parents.

- A 5 mois ½, une seconde hospitalisation est justifiée par un état de déshydratation et de dénutrition sévères (4.800 g.; 62 cm), des troubles digestifs avec diarrhée, une dermite généralisée et une otite.

- A l'examen, on note quelques râles de la base droite, des adénopathies sous-angulo-maxillaires, un foie et une rate normaux.

Les examens complémentaires sont plus poussés que chez son frère.

. Hémogramme = Hb : 8,7 g. % ; G.B. : 3.000 ; lymphocytes : 720/mm3.

. Myélogramme : Hyperplasie de la lignée granulocytaire.

. Prélèvement pharyngé : présence de pneumocoque.

. Hémoculture : isolement d'un staphylocoque.

. Radiographie du thorax : opacités bilatérales des lobes inférieurs et supérieurs.

. Groupe sanguin : O; absence d'isoagglutinines anti-A et B.

. Electrophorèse sur papier (avant tout traitement) :

P.T. = 45 g/l.; Alb. : 31,4 g. °/°° ; α1 : 2 g.°/°° ; α2 : 6,9 g. °/°° ; β : 3,4 g. °/°° ; γ : 1,4 g. °/°°.

. Immuno électrophorèse : IgM : 0,6 g./litre
IgA et IgG : non détectables.

. Après vaccination par l'anatoxine diphtérique : absence d'anticorps circulants et réaction de Schick toujours positive.

. Test de sensibilisation au DNFB : par deux fois la réaction est positive 14 jours après (3 X 5 mm).

- Le traitement (oxacilline, perfusions, transfusions de sang total, 11 ml de gammaglobulines) apporte une brève amélioration, mais l'état s'aggrave à nouveau, les troubles préoxistants s'accentuent, les pieds deviennent rouges et gonflés et un exanthème polychrome envahit face et tronc.

. Les derniers examens montrent :

. Hémogramme : G.B. : 6.400 ; lymphocytes : 2180.
. Electrophorèse sur papier (après 5 ml de gammaglobulines)

P.T. : 4,8 g.°/°° ; Alb. : 30 g. °/°° ; α1 : 2,3 g. °/°° ; α2 : 9,6 g. °/°° ; β : 5,1 g. °/°° ; γ : 1,2 g. °/°°.

- L'enfant meurt à six mois ½.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

- Thymus : moins de 1 g.; hypoplasie lymphoïde ; absence de corpuscules de Hassal.

- Rate : augmentée de volume, mais hypoplasie lymphoïde adéno-splénique,

- Poumons : abcès pulmonaire.

B.- UNE OBSERVATION NON FAMILIALE

CAS Nº II de HAWORTH

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Nourrisson de sexe masculin ; 4ème enfant de parents bien portants; la grossesse et l'accouchement sont normaux (3.710 g.). Les autres frères et soeurs sont en bonne santé.

- Une diarrhée apparue à 2 mois et responsable d'un état cachectique avec pâleur à 3 mois ½ (4850 g.) nécessite une hospitalisation où l'on découvre une lymphopénie à 1680 éléments/mm3 pour une leucocytose de 7.200 blancs, et une hypogammaglobulinémie.

. Electrophorèse sur papier : P.T. : 54 g. °/°° ; Alb. : 38,5 g. °/°° ; $\alpha 1$: 2,5 g. °/°°; $\alpha 2$: 7 g. °/°° ; β = 5 g.°/°° ; γ : 1,1 g.°/°°

. Immunoélectrophorèse : IgA = non détectable
IgM = 0,2 mg. °/°°
IgG = 0,5 mg °/°°.

Les ganglions ne sont pas palpables ; le pôle inférieur de la rate est perçue. On isole du pneumocoque, du streptocoque hémolytique et du pyocyanique des cavités naso-pharyngées.

Le cliché pulmonaire montre une opacité lobaire supérieure droite.

Le test d'utilisation des lipides est de 78 %.

L'étude d'ordre immunologique montre :

- Test cutané de sensibilisation au DNFB : positif au 14ème jour.
- La réaction de Schick reste positive et on ne décèle pas d'anticorps circulants après la vaccination anti-diphtérique.
- Deux essais de culture des lymphocytes circulants échouent.

- Malgré le traitement, la cachexie et les troubles digestifs se majorent ; surviennent des signes de détresse respiratoire et une candidase buccale.

On associe alors 6 ml de gammaglobulines et 2 g. d'Albumine I.V.

Malgré cela, les taux sériques restent bas aux électrophorèses successives :

. P.T. : 62 g.°/°°; Alb : 38,8 g.°/°°; $\alpha 1$: 4,2 g.°/°°; $\alpha 2$: 8,6g°/°° β:6,4 °/°° ; γ : 3,9 °/°°.

. P.T. : 57 g. °/°° ; Alb. : 38,5 g. % ; $\alpha 1$: 2,3 g.°/°° ; $\alpha 2$: 9 g.°/°° ; β : 5°/°° ; γ : 2,1 °/°°.

. P.T. : 66 g.°/°° ; Alb. : 46,1 g. % ; $\alpha 1$: 2,8 g.°/°° ; $\alpha 2$: 9 g. °/°° β : 6,4 °/°° γ 2,5 °/°°

- et à l'immunoélectrophorèse : IgA = 0 ; IgM : 0,1 mg. % ; IgG : 2,1mg °/°°

- Après un essai de Stilbamidine quotidienne (20 mg) dans le doute d'une infection à Pneumocytis, l'enfant meurt à 5 mois, avant que l'on ait pu entreprendre une greffe thymique.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

- Thymus : 1 g.; Absence de corpuscules de Hassal; hypoplasie lymphoïde.
- Ganglions - rate : hypoplasie lymphoïde.
- Poumons : Infection à Pneumocystis Carinii.
- Candidase.

— EN RESUMÉ —

- Il s'agit de trois cas d'aplasie thymique, avec absence de corpuscules de Hassal et aplasie lympho-plasmocytaire.
- Des deux premiers cas, qui sont familiaux, la lymphopénie du premier est tardive.
- Les deux dernières observations font état d'un taux normal ou subnormal de $\beta 2$ M globulines et d'une sensibilisation au D N F B positive.

III.- ALYMPHOCYTOSES ATYPIQUES

Elles sont atypiques :

- Soit, pour certaines particularités cliniques :
  - Début tardif : N° 31 et 33
  - Survie prolongée : N° 32 et 34.
- Soit pour l'absence inhabituelle de stigmates :
  - hématologiques : N°32 - 34 - 35.
  - immunologiques : N°32 - 33 - 34 - 35.
  - anatomiques : N°31 - 33 - 35.

OBSERVATION N° 31

DONOHUE 1953 (62)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Né en Juillet 1949, sans antécédents familiaux, ce garçon réagit normalement aux vaccins contre la coqueluche, le tétanos et la diphtérie, et aux infections ; une convulsion fébrile à 6 mois et une amygdalite à 2 ans sont traitées sans histoires.

- Le début réel de l'affection survient à l'âge de 2 ans - 3 mois : une amygdalite à pyocyanique très fébrile s'accompagnant d'une perte de poids et d'une hépato-splénomégalie importante résiste aux traitements.

  Hémoculture et médulloculture sont négatives ; par contre, existent une leucopénie à 1100/mm3 et une lymphopénie à 88 éléments/mm3.

- Malgré une antibiothérapie polyvalente, la fièvre reste hectique, l'amygdalite se complique d'une stomatite aphteuse sévère et de troubles respiratoires inexpliqués radiologiquement.

- L'enfant meurt au bout d'un mois d'évolution, dans un tableau associant des troubles digestifs graves avec vomissements hémorragiques, une hépatosplénomégalie et, finalement, un coma mortel, le 29-11-1951.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes : (Cf. Tableau)

2.- Médullogrammes : Cf. tableau

3.- Protéines sériques : Albumine : 25,5 g.°/°° ; Globulines : 24 g. °/°°.

4.- Test de Coombs : négatif.
Absence d'isoagglutinines.
Sérodiagnostics de la fièvre thyphoïde et de la Brucellose négatifs.
Paul et Bunnel : négatif; B.W. : négatif.

5.- Tests cutanés à la tuberculine et à l'histoplasmine : négatifs.

H E M O G R A M M E S

DATES 1951	G.R.	Hb. g. %	G.B.	POLYNUCLEAIRES						MONONUCLEAIRES					Plaquettes
				%	Nb. abs.	Neutro. %	Neutro. Nb. abs.	Eosino. %	Eosino. Nb. abs.	Lymphocyt. %	Lymphocyt. Nb. abs.	Monocytes %	Monocytes Nb. abs.	Plasmo.	
8 - 11			800												
10 - 11		9,2	1100	92	1012	90	990	2	22	8	88	0			280.000
15 - 11	0,3 % réticulo		-	87	-			0		4		9			
250 ml	sang x 3 jours														
25 - 11				88				0		4		8			
26 - 11		8,4													

M E D U L L O G R A M M E S

DATES 1951	POLYNUCLEAIRES			GRANULOCYTES			NORMOBLASTES	LEUCOCYTES HYALINS				MEGACARYOCYTES
	Neutro.	Baso.	Eosino.	Méta-myélo	Myélo	Pro- Myélo		Mono-cytes	Plasmo-cytes	Hist.	Lym-pho	
10 - 11	18 %		3 %	4 %	4 %		49 %	4 %	0		18 %	rares
20 - 11	52 %		0	10 %	10 %		28 %	2 %	0		2 %	0
29 - 11	36 %		5 %	12 %	15 %		12 %	2 %	0		11 %	0

O B S E R V A T I O N N° 31

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- CANDIDASE nécrosante de l'oesophage ; foyers pulmonaires de broncho-pneumonie hémorragique d'origine bactérienne.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 6 g.; Hyperplasie réticulaire
  - rareté des lymphocytes
  - corpuscules de Hassal non notifiés, mais seraient présents (Cf : 98)
- Amygdales : nécrose bactérienne; rareté des lymphocytes.
- Ganglions : un peu hypertrophiés.
  - absence de follicules ; hyperplasie réticulaire,
  - Capsule épaissie, sinus élargis.
  - Quelques lymphocytes disséminés ou en amas .
- Rate : 131 g. , sans fibrose, ni sidérose, ni signes d'hématopoïèse.
  - Trame réticulaire normale ; aucun lymphocyte au niveau de la pulpe blanche.
- Tube digestif : - Absence de follicules clos,
  - Au niveau des plaques de Peyer quelques amas de 10 à 20 lymphocytes.

III.- MOELLE OSSEUSE : Hypoplasie modérée ; lymphocytes très rares.

IV.- AUTRES ORGANES :

- Foie : 1.023 g. ; foyers de nécrose avec réaction inflammatoire discrète à mononucléaires.
- Les autres organes sont normaux. sauf la muqueuse rectale, qui est ulcérée avec réaction à mononucléaires.

EN RESUME

- Tableau clinique, hématologique et immunologique (incomplet d'alymphocytose dont le début clinique apparaît à l'âge de 27 mois et évolue en 30 jours.

- La vérification anatomique trouve une aplasie thymique et une aplasie lymphoplasmocytaire des différents organes lymphoïdes, respectant partiellement les plaques de Peyer. Par contre, les corpuscules de Hassal persisteraient.

OBSERVATION N° 32

BRETON - WALBAUM - BONIFACE - GOUDEMAND - DUPONT - 1963 (34)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- MOU ... Djamel, de sexe masculin, né le 18 Mars 1961 à terme (2950 g.), de parents consanguins, a un lourd passé familial.

Sur 15 enfants, 5 sont décédés dans les quinze premiers mois :

. 3 filles (2, 7 et 9 mois) d' "anémie fébrile" et l'une des conséquences d'un vaccin antivariolique.

. 2 garçons, dont l'un d'infections multiples récidivantes avec lymphopénie à 1.540/mm3.

Les parents et deux enfants ont des examens normaux ; mais la 15ème présente une lymphopénie transitoire et une hypogammaglobulinémie importante avec absence des β_2 M. globulines.

- Une bronchopneumopathie lobaire supérieure droite inaugure l'affection à 2 mois ½, l'enfant est hypotrophique; l'hémogramme montre :

G.R. : 3.320.000 ; G.B. : 5.600 ; P.N. : 61 %; Lymphocytes : 26 % soit 1.456 éléments/mm3; monocytes : 13 %.

Myélogramme : Plasmocytes : 11,5 puis 2 %
Lymphocytes : 22, puis 14 %.

Les antibiotiques amènent la guérison clinique et radiologique, mais la lymphopénie s'exagère :

G.R. : 3.920.000 ; Hb : 10 g.; G.B. : 1100 ; PN : 34 %.
P.E. : 8 % ; Lymphocytes : 46 % (506 éléments)Monocytes : 12 %.

- A dater de 4 mois ½, une suite ininterrompue d'infections survient, sans que soit perçu ni rate, ni amygdales, ni végétations, sans que les ganglions de volume normal ne deviennent pathologiques, sans cassure staturo-pondérale :

. D'abord une pneumopathie aigue dyspnéisante (12.200 G.B.; 610 lympho.)
. A 5 mois, un épisode transitoire de neutropénie (2.800)
. A 5 mois ½ : une diarrhée à staphylocoque doré avec exanthème.

• A 6 mois : une Diarrhée à Colibacille 111 4 et 127 B 8.

A cette occasion, on note :

. Myélogramme : plasmocytes : 0,5 %; lymphocytes : 2,5 %

. Immunoélectrophorèse : IgG : absentes; IgM : élevées;
IgA : apparition de l'arc correspondant.

. Groupe : B Rh+; absence d'isoagglutinines anti-A.

• A 7 mois ½ : une pneumopathie hilifuge, qui récidive à 8 mois, associée à une anémie avec érythroblastose nécessitant, pendant trois mois, des transfusions répétées. On prescrit, en outre, 4 injections de 2 cm3 de gammaglobulines en 8 jours.

• Au 9ème mois : l'apparition d'une anémie à 1.700.000 G.R. avec accès fébriles à 39°, nécessite six transfusions. Mais apparaît un ictère hémolytique avec test de Coombs positif; l'aggravation de l'anémie (980.000 G.R.) et de la leucopénie (3.100) nécessite neuf nouvelles transfusions : le chiffre des lymphocytes dépasse 1.000 éléments/mm3. La corticothérapie entreprise à 10 mois (Janvier 1962) répare l'anémie et négative le test de Coombs.

. Une rechute de l'anémie (2.320.000) survient au cours d'une diarrhée à 127 B 8 et à Candida albicans ; la corticothérapie est reprise et continuée.

• A 13 mois, une nouvelle poussée avec test de Coombs positif et leucopénie permet de reprendre certains examens :

. Immunoélectrophorèse : IgG : basses (3,80 à 4,20 g °/°°)
IgM : présentes ; IgA : absentes.

. Isoagglutinines anti A : titre à ½.

. Myélogramme : Hypoplasie granulocytaire; érythroblastose ;
plasmocytes : 2,5 % ; lymphocytes : 13,5 %.

AUTRES EXAMENS - du premier semestre 1962 :

- Cuti : négative ; B.W. : négatif ; Paul et Bunnel : négatif.
- Sérologie virale : négative.
- Présence répétée de Candida albicans dans les selles et le pharynx.
- Biopsie d'un ganglion inguinal : aspect classique de l'alymphocytose.

EVOLUTION ULTERIEURE :

- A partir du 17ème mois, la lymphopénie disparaît.
- Le traitement au long cours comporte des extraits thymiques et du thymonucléate de soude, associés à la corticothérapie.

- A 20 mois, l'état général est bon.
- Les deux années suivantes, quelques poussées de déglobulisation avec test de Coombs direct positif indirect négatif surviennent ; l'hypogammaglobulinémie persiste, mais les traits des $\beta_2 M$ et $\beta_2 A$ sont visibles.
- A 3 ans ½, l'enfant très hypotrophique (9.450 g.) souffre d'une bronchopathie chronique avec hippocratisme digital et d'une Candidase pharyngée, urinaire et digestive.
- A l'âge de 4 ans ½, la mort survient (9 - 9 - 65) précédée d'un exanthème morbilliforme, les derniers mois.

EN RESUME

- Il s'agit d'un garçon dont trois soeurs et un frère sont probablement décédés dans un tableau d'alymphocytose et qui a fait de 2 mois ½ à 20 mois de multiples épisodes d'infections respiratoires et entérales, s'accompagnant de lymphopénies transitoires, de granulopénies elles-mêmes passagères et d'une absence des IgG globulines; de 9 mois à 3-4 ans, surviennent des poussées d'anémie hémolytique, avec tests de Coombs le plus souvent positifs et corticosensibles; dans les derniers mois de sa vie, il présente une bronchopathie chronique avec lymphocytose normale, mais déficit des IgG et un exanthème morbilliforme.

  Il n'y a pas eu d'autopsie ; mais une biopsie ganglionnaire pratiquée début 1962 montrait une aplasie lymphoplasmocytaire.

OBSERVATION N° 33

NEZELOF - JAMMET - LORTHOLARY - LABRUNE - LAMY - 1964 (154)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- De sexe masculin, né le 17 Août 1960, c'est le 8ème enfant d'une fratrie de 9, où l'on décèle deux soeurs et deux frères décédés en bas âge (6 et 16 mois; 3 et 13 mois). Les parents non consanguins sont bien portants. Un neveu du côté maternel a deux enfants qui semblent atteints de la même affection.

- Une diarrhée avec deshydratation inaugure la maladie à 3 mois; par la suite, elle évolue par bonds :
  - A 9 mois : une bronchopneumopathie avec cassure de la courbe staturale fait découvrir un retard psychomoteur et une lymphopénie absolue de 285 éléments/mm3.

- A 10 mois, un muguet s'installe définitivement.
- A 14 mois (Mai 1961), il est hospitalisé pour une diarrhée avec perte de poids (7500 g.) et un syndrome respiratoire sévère, comportant une toux quinteuse, une dyspnée intense et une voix rauque.

- L'examen note :

  • outre une microcéphalie (43 cm) et une mélanodontie discrète,
  • une fièvre à 39° avec V.S. augmentée à 30-67-130 m.,
  • l'absence de ganglions palpables et d'hépatosplénomégalie,
  • des opacités réticulo-nodulaires des deux champs pulmonaires à la radio,
  • une outi-réaction à la tuberculine négative.

- Les examens paracliniques montrent :

  • la présence de Candida albicans dans l'expectoration ;
  • l'absence de pneumocystis carinii ;
  • un taux de fixation du complément pour le virus A P C à 1/80° ;
  • une "bronchite diffuse non spécifique" à la bronchoscopie,
  • et surtout une leucopénie à 2.800 blancs/mm3 avec lymphopénie à 532 éléments/mm3.

- Cette notion fait pratiquer :

  • une électrophorèse sur papier : normale.
  • une immunoélectrophorèse :

    IgA et IgG = un peu diminuées
    IgM = augmentées.

Ces résultats ébranlent l'hypothèse première d'alymphocytose

- Mais l'évolution se poursuit avec l'apparition successive :

  • de foyers pulmonaires avec hippocratisme digital,
  • d'une éruption érythémato-squammeuse ,
  • puis l'aggravation de la diarrhée et de la stomatite devenue ulcéro-nécrotique avec :
    • persistance de la granulopénie et de la lymphopénie et
    • survenue d'une anémie avec thrombopénie.

des ecchymoses vont éclore et à l'âge de 16 mois l'enfant meurt.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1.- Hémogrammes :

Cf. tableau

DATES	G.R.	G.B.	LYMPHOCYTES		PLAQUETTES
			%	Nombre absolu	
1 - 12 - 1960	3.860.000	5.700	5 %	285	
6 - 5 - 1961	4.260.000	2.800	15,5 %	532	
19 - 10 - 1961	4.040.000	7.000	12 %	840	
12 - 12 - 1961	4.300.000	800	3 %	24	170.000
14 - 12 - 1961	3.720.000	700	6 %	42	
16 - 12 - 1961	3.580.000	800	24 %	192	
19 - 12 - 1961	3.820.000	1.600	19 %	304	84.000
23 - 12 - 1961	3.920.000	2.800	12 %	336	
26 - 12 - 1961	3.400.000	2.000	0	0	
28 - 12 - 1961	3.570.000	1.600	4 %	64	50.000
30 - 12 - 1961	3.540.000	2.800	8 %	224	
2 - 1 - 1962	4.410.000	4.800	5 %	240	100.000
4 - 1 - 1962	4.230.000	1.000	7 %	70	
6 - 1 - 1962	3.060.000	3.000	11 %	330	

OBSERVATION N° 33

2.- Myélogramme : normal, lymphocytes : 4 % ; plasmocytes : 3 % ; Hémoblastes : 3 %.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- CANDIDASE PULMONAIRE manifestée par :

- un emphysème bilatéral, quelques adhérences pleuropéricardiques et des plages denses et grisâtres d'atelectasie au sein desquelles on reconnaît des spores de Candida albicans.
- il existe une réaction inflammatoire histio-plasmocytaire.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 1 g., quelques lobules sont retrouvés dans la partie toute supérieure du sac péricardique.
  - architecture conservée,
  - absence de corpuscules de Hassal,
  - lobules constitués de cellules histiocytaires, rarement pla plasmocytaires, et de cellules épithélioïdes groupées autour d'un riche réseau de sinusoïdes et de capillaires.

  Certaines des cellules histiocytaires contiennent des granulations grossières et brunâtres de nature protéique, PAS - ; Bleu Alcian - ; rouges au trichromique de Masson; bleu marne au Tetrazonium alcalin de Danielli ; Millon, DDD et RSR -

- Ganglions :

a.- mésentériques et rétropéritonéaux : petits; architecture conservée; follicules sous-capsulaires présents, mais constitués presqu'exclusivement de leur centre germinatif, la couronne de lymphocytes étant absente ou clairsemée.

b.- médiastinaux : volumineux; population cellulaire constituée à 70 % par des cellules plasmocytaires :

- plasmocytes matures ;
- plasmoblastes.

Les autres cellules sont réticulaires ou d'aspect lymphocytaire.

- Rate : 40 g.
  - Corpuscules de Malpighi réduits, constitués de cellules réticulaires.
  - Cordons de Billroth normaux.

- Tractus intestinal :
  - Absence complète ou partielle des formations lymphoïdes sous-muqueuses.

III.- AUTRES ORGANES :

- Foie : 475 g.
- Reins, estomac, pancréas : normaux.

EN RESUME

- Aplasie thymique et lymphocytaire, avec absence de corpuscules de Hassal, à caractère familial, chez un enfant de sexe masculin; l'évolution, qui débute à l'âge de 3 mois par des troubles dyspeptiques, s'étend sur 19 mois, dominée par une candidose buccale et pulmonaire. La lymphopénie découverte à 9 mois est sévère et s'accompagne d'une neutropénie et d'une thrombopénie.

Cette observation se caractérise par le respect de la lignée plasmocytaire (vérification anatomique et myélogramme), une V.S. augmentée, un taux normal des globulines et l'existence d'anticorps sériques.

OBSERVATION N° 34

SACREZ - WILLARD - LEVY - MAYER - BIGEL - 1965 (173)

A .- HISTOIRE DE LA MALADIE

- L'histoire de J.P., premier-né de sexe masculin, de parents en bonne santé, débute le troisième jour par des troubles dyspeptiques.
- Une otite à 1 mois est suivie, à 3 mois, d'un épisode diarrhéique à Escherichia Coli, qui nécessite une première hospitalisation (Juin 1962).
- Puis c'est une cascade d'accidents où s'alternent :
  - . les épisodes diarrhéiques avec abcès cutanés, et pertes de poids difficiles à corriger, à 4 - 5 et 6 mois ;
  - . des otites à pyocyaniques ou à staphylocoque à 7 - 9 - 13 et 14 mois.

- Au 11ème mois, l'enfant ne se rétablit que très lentement après une varicelle alarmante, hyperpyrétique, dont les éléments cutanés sont hémorragiques et surinfectés (staphylocoque, pyocyanique); deux otites lui succédèrent avant le 14ème mois.

- Du 14ème au 20ème mois, une période d'accalmie, coïncidant avec la prise quotidienne; ininterrompue, de 250 mg d'Oléandomycine, permet à l'enfant de reprendre du poids.

Pendant cette longue période initiale, la leucocytose oscille entre 7.500 et 19.400 G.B./mm3 dont 1.000 à 2.500 lymphocytes ; la moitié des hémogrammes témoigne d'une lymphopénie inférieure à 1.000 éléments/mm3. Par contre, les myélogrammes révèlent un taux de lymphocytes normal : 15 % en 1962 ; 9 % en 1963 et 1 % de plasmocytes.

A aucun moment, on ne trouve de ganglions palpable; les clichés thoraciques standards et tomographiques ne montrent pas d'ombre thymique.

Le groupe sanguin est A_1 ; il n'y a pas d'isoagglutines anti-B.

- A partir du 20ème mois, les troubles reprennent, les explorations paracliniques sont multipliées :

  . A 20 mois : Méningite à streptocoque viridans, laissant pour séquelle une hypoacousie et un ralentissement du développement psychique.

  . A 22 mois : Diarrhée avec perte de 2 kgs;

  . A 27 mois : il ne pèse que 11 kg.550, malgré de nombreux essais diététiques pauvres en lipides.

  Pendant cette dernière période :

  . La lymphocytose est variable de moins de 1.000 à 4.000 éléments/mm3

  . Les immunoélectrophorèses, normales jusqu'alors, révèlent une amputation de la portion anodique des gammaglobulines; au 25ème mois, on note :

  - protides totaux : 74 g/l.

  - électrophorèse sur papier : Alb. : légèrement diminuée ; α_1 augmentées ; α_2 : augmentées ; γ : légèrement diminuées.

  - électrophorèse en gel d'amidon : nette densification de la trace des α_2 globulines rapides et lentes ; augmentation de la fraction gamma près de la cathode, mais diminution près de l'anode.

  - Immunoélectrophorèse en gélose :

    . Accentuation de la courbe des α_2M ; augmentation des β_2A. absence des β_2M.; absence des γ_2 situées près de l'anode.

  - Ultracentrifugation analytique : Diminution du composant G (7S.)

. Absence d'anticorps neutralisants après vaccination anti-poliomyélitique.

. Homogreffe cutanée (donneur masculin isogroupe) : survie d'au moins trois semaines.

. Transit lipidique de Warter : le C.U.D. n'est que de 27,5 %, après un excès d'apport lipidique, mais est normal, pour un régime équilibré.

EN RESUME

- Il s'agit d'un garçon dont l'histoire se caractérise par :

. Une suite impressionnante de troubles dyspeptiques, d'infections cutanées et otitiques, se jouant des thérapeutiques, de la naissance au 14ème mois; puis d'une reprise des accidents infectieux et diarrhéiques après six mois de rémission, coïncidant avec la prise d'Oléandomycine ;

. l'absence complète de végétations, de ganglions et d'ombre thymique sur les radiographies ;

. une lymphopénie inconstante ; l'absence d'isoagglutinines et d'anticorps vaccinaux circulants ; le défaut sérique des β 2 M globulines et de la fraction anodique de l'IgG et l'augmentation des β 2A; enfin l'absence de rejet de greffe cutanée.

- L'enfant est en vie à 27 mois, en 1964.

OBSERVATION N° 35

FIREMAN - JOHNSON - CITLIN 1966 (68)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- R.K., de sexe masculin, est né à terme en Septembre 1963. La grossesse a été normale. C'est le septième enfant de parents bien portants et dont l'immunoélectrophorèse, comme celle des autres membres de la famille, est normale. Par contre, on note dans la fratrie deux décès : un frère, à l'âge de 8 mois, de diarrhée récidivante avec eczéma et furonculose; un autre, à 3 mois, d'une hépatite avec pneumopathie, s'accompagnant d'une hypogammaglobulinémie.

- A l'âge de 1 semaine, l'immunoélectrophorèse est normale.

- A 2 semaines, une pyodermite avec conjonctivite reste rebelle à l'antibiothérapie locale. La prescription de 500 mg de γ -globulines mensuels n'empêche pas la succession de pharyngites, otites et bronchites.

Une électrophorèse sur papier révèle à 4 mois un taux sérique de gamma-globulines de 1,50 g.°/°°, 30 jours après la dernière injection de celles-ci.

- Aux 6ème - 7ème mois, l'hémogramme montre une leucopénie à 2.200 G.B./mm3 avec neutropénie (200) et lymphopénie absolue et non relative de 1850/mm3.

  Au myélogramme : Erythropoïèse , chiffre des mégacaryocytes et taux des lymphocytes (14 %) : normaux. Par contre : arrêt de maturation de la lignée myéloïde.

La neutropénie va persister et, à 8 mois, une pneumopathie bilatérale avec coeur pulmonaire aigu nécessite l'hospitalisation où l'on note :

- un muguet buccal,
- une lymphopénie à 950 puis 850 éléments/mm3.
- A l'examen histologique de la biopsie rectale :
  - une rareté des lymphocytes et des plasmocytes dans la lamina propria évoquant une alymphoplasie thymique.

Malgré l'antibiothérapie massive et les injections répétées toutes les deux semaines de 800 mg de gammaglobulines, l'enfant doit être hospitalisé à NEW YORK à l'âge de 11 mois dans un état de " léthargie " avec détresse respiratoire sévère.

Pendant les 14 heures précédant le décès, on constate :

- une Candidase extensive ; une opacité pulmonaire bilatérale avec cardiomégalie et gros foie ;
- l'absence d'amygdales, de ganglions et de rate palpable ;
- une fistule anale ;
- l'existence d'un Bacille pyocyanique dans l'expectoration et à l'hémoculture ;
- la persistance de la neutropénie (500) sans lymphopénie (3400);

On tire parti de ce bref délai pour pratiquer :

- Groupe sanguin : O, absence d'isoagglutinines.
- Tests d'hémagglutination et du pouvoir bactéricide du sérum du patient, contre l'Escherichia Coli 126 et 127, et contre les Pseudomonas aeruginosa : négatifs.
- Immunoélectrophorèse des protéines sériques :
  IgG : 1,50 g.°/°°; IgA : 0,05 g.°/°° ; IgM : 2 g.°/°°.
  (l'enfant a reçu 800 mg de gammaglobulines 30, 15 et 7 jours auparavant).

- L'enfant meurt à l'âge de 11 mois.

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Hémogrammes : cf. Tableau

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- POUMONS : foyers inflammatoires aigus et de nécrose, contenant des bacilles pyocyaniques.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : minuscule
  - architecture conservée ; cloisons lobulaires fibreuses.
  - absence de différenciation cortico-médullaire.
  - absence de lymphocytes et de corpuscules de Hassal.
  - hyperplasie réticulaire
- Ganglions : rares, de volume normal à la racine du mésentère et aux chaînes latéroaortiques.
  - Structure folliculaire normale.
  - Petits lymphocytes plus rares que normalement, disséminés parmi les cellules réticulaires.
  - absence de centres germinaux.
  - plasmocytes nombreux, plus que dans un ganglion stimulé par des antigènes.
- Amygdales : absentes.
- Tractus digestif : Pas de nodules lymphoïdes, rares lymphocytes. absence de plasmocytes, absence de plaques de Peyer.

  L'appendice est macroscopiquement normal mais, à part quelques lymphocytes, il n'y a ni follicules, ni plasmocytes.
- Rate : volume normal.

  Quelques corpuscules de Malpighi dépourvus de centres germinatifs. De nombreux plasmocytes typiques, matures, parsèment la pulpe rouge qui constitue presque entièrement la rate.

III.- MOELLE OSSEUSE

Riche; peu de polynucléaires jeunes ou adultes; présence de cellules plasmocytoïdes difficiles à classer; présence de quelques petits lymphocytes.

DATES	Hb %	G.B.	POLYNUCLEAIRES		MONONUCLEAIRES			
			POLY. NEUTRO.		LYMPHOCYTES		MONOCYTES	
			%	Nb.absolu	%	Nb. absolu	%	
1964								
2 - 5 -		2.200	9 %	200	84 %	1850	7 %	150
8 - 5 -		4.100	7 %	250	90 %	3700	3 %	150
18 - 5 -		2.950	42,5 %	1.250	52,5 %	1550	5 %	150
25 - 5		3.000	33,5 %	1.000	66,5 %	2000		
1 - 6 -		1.600	34,5 %	550	59 %	950	6,5 %	100
16 - 6 -		1.200	20 %	250	72 %	850	8 %	100
26 - 6 -		4.600	36 %	1.650	42 %	1.950	22 %	1.000
2 - 7 -		4.600	11 %	500	76 %	3.500	13 %	600
21 - 7 -	11 g.	4.400	18 %	800	77,5 %	3.400 (PL : 1700 (CL : 1700	4,5 %	200

O B S E R V A T I O N N° 35

— EN RESUME —

- Aplasie thymique et lymphocytaire, avec absence de corpuscules de Hassal et présence de plasmocytes, nombreux dans les ganglions et la rate, disséminés dans la moelle chez un nourrisson dont les signes cliniques débutent à 15 jours. L'évolution se déroule sur 11 mois, dominée par les troubles respiratoires et émaillée de diarrhées fugaces. Elle se termine par une septicémie à pyocyanique avec Candidase buccale.

  L'immunoélectrophorèse normale au 7ème jour est dissociée par la suite avec baisse des IgG et IgA (très modérée) et augmentation des IgM.

  Le chiffre moyen des lymphocytes est de 2.194/mm3; deux fois on note une lymphopénie inférieure à 1.000..

IV.- VACCINES EXTENSIVES et BECEGITES MORTELLES

Sur une vingtaine d'observations actuellement connues, nous en rapportons neuf des premières, cinq des secondes, laissant de côté les deux cas de Bécégites qui sont des alymphocytoses très probables, de HOLLSTRÖM et HÅRD (105) et de FALKMER-LIND et PLOMAN (65) et le cas de vaccine extensive de CONNOLLY J.H. et Coll. (51).

Les observations de vaccines extensives présentent malheureusement quelques lacunes biologiques, de par leur ancienneté ; du moins, il est généralement admis que leur évolution fatale est sous-tendue par le déficit immunitaire de l'organisme.

Par contre, un tel mécanisme n'est pas toujours rencontré au cours des Bécégites, où le diagnostic d'alymphocytose est réfuté. Tels les cas de :

- MEYER J. et JENSEN K.A., 1953, (146),

où il est notifié qu'il n'existait " aucun signe de défaillance de la résistance aux infections ",

- THRAP-MEYER H., 1954 (190),

où le B.C.G. a été pratiqué à 19 ans, et dont les gammaglobulines sériques étaient élevées.

OBSERVATION N° 36

KEIDAN - Mac CARTHY - HAWORTH 1953 (119)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- E.H...., de sexe féminin, est née à terme le 24-9-1951 (> 3.000 g.) issue de parents cousins germains. Deuxième enfant, l'aînée est décédée à 5 mois d'une bronchopneumonie.

- Vaccinée contre la variole à 2 mois, l'évolution comportera :

. 15 jours plus tard, l'apparition de vésicules disséminées, tandis qu'une diarrhée survenue lors du vaccin persiste.

. Hospitalisée alors, on note : un bon état général; le vaccin mesure 25 mm de diamètre; ni rate, ni ganglion palpables.

. L'évolution va durer 4 semaines ; l'état général s'altère rapidement (perte de poids de 1.000 g.) et la diarrhée devient chronique; les lésions s'ulcèrent et s'étendent aux muqueuses naso-laryngées provoquant une dyspnée et une gêne alimentaire; la fièvre est autour de 38°C.

. Les examens complémentaires montrent :

- Hémocultures : positives, à staphylocoque doré pathogène et à entérocoque.

- Hémogrammes (après transfusion) :

1-1-52 : Hb : 96 % ; G.B. : 6.700 ; myélocytes : 13 % ; cellules souches : 13 % ; polynucléaires : 63 % (4221) ; lymphocytes : 2 % (134); monocytes : 9 % (603).

3-1-52 : G.B. : 6.000 ; Métamyélocytes et myélocytes : 10 %; myéloblastes : 64 % (3840); polynucléaires : 20 % (1200) lymphocytes : 2 % (120); monocytes : 4 % (240).

- Electrophorèse : P.T. : 45,4 g/l.; Alb. : 52,2 % ; α : 24,4 %; β : 23,5 %; γ : 0.

- Absence d'anticorps sériques neutralisants le virus vaccinal.

. Le traitement comporte : des Antibiotiques (Peni-aureomycine); des gammaglobulines : 4.500 mg. puis 250 mg.; des transfusions de plasma hyperimmunisé (22,60 ml) et de sang total (31,25 ml).

- L'enfant meurt le 6-1-52, sept semaines après la vaccination.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- LESIONS VACCINALES, disséminées , constituées de cellules épithéliales avec des inclusions cytoplasmiques éosinophiles; absence de réaction inflammatoire.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Ganglions : volume normal; absence de centre germinal et de lymphocytes; constitués par des monocytes et des plasmocytes.
- Rate : Rares corpuscules de Malpighi, constitués de monocytes et de plasmocytes.

III.- POUMONS : foyers bilatéraux de bronchopneumonie avec réactions inflammatoires très pauvres.

EN RESUME

- Vaccine extensive évoluant en sept semaines, compliquée de troubles digestifs et d'une septicémie à staphylocoque doré à porte d'entrée rhino-pharyngée, chez un nourrisson de sexe féminin, dont une soeur aînée est décédée en bas-âge.

  Il existe une lymphopénie sévère et une agammaglobulinémie.

  La vérification, qui n'intéresse pas le thymus, révèle une hypoplasie lymphoïde respectant les plasmocytes, et une absence de réaction inflammatoire lymphoplasmocytaire.

OBSERVATION N° 37

KOZINN - SIGEL - GORRIE 1955 (123)

- Ce nourrisson, de sexe masculin, enfant unique d'une famille sans antécédents particuliers, est né à terme (2930 g.) et fut vacciné contre la variole à l'âge de trois mois, le 29-10-1953.

- Devant l'extension progressive de la lésion vaccinale, on entreprend, au 30ème jour, la pénicillinothérapie, relayée au 60ème jour par la terramycine.

  Mais, dès le 40ème jour apparaissent des vésicules sur la tête, qui se généralisent, obligeant à l'hospitalisation le 17-11-1953.

- A l'admission, il s'agit d'un bel enfant, fébrile, qui présente une ulcération de 3 X 3 cm, sans adénopathie satellite, et une éruption généralisée de pustules.

- Les examens complémentaires montrent :

  • Hémogramme : G.R. : 3.120.000; Hb : 8,8 g. %
  G.B. : 5.500 ; P.N. : 60 %; P.E. : 1 % ; P.B. : 2 %.
  Lymphocytes : 33 %, soit 1815 éléments/mm3.

  • Electrophorèse : P.T. : 50 g.°/°° ; Alb. : 32 g. °/°° ; Globulines : 18 g.°/°°; α : 10 g. °/°° ; β : 8 g. % ; γ : 0.

  • Urines : présence d'albumine.

- L'évolution s'étend sur 15 jours.

  • Le traitement comprend une antibiothérapie polyvalente ; 10 ml de gamma-globulines les 5ème et 6ème jour; des transfusions de plasma provenant de deux hommes récemment vaccinés (100 ml le 7ème jour; 30 ml le 8ème jour) et de sang : 50 ml de culot globulaire le 8ème jour; 70 ml. de sang total d'un donneur immunisé le 10ème jour.

  • Malgré le traitement, l'ulcération se creuse (5 x 5 cm), les autres éléments se nécrosent et les plus récents ne présentent pas d'évolution accélérée.

    L'état général déclinant, on associe 24 mg/j. d'ACTH à dater du 9ème jour, puis 50 mg/j. de Cortisone à partir du 14ème.

  • La lymphopénie s'accentue :

    24 Nov. : G.R. : 3.320.000; Hb : 10,9 g. %; G.B. : 10.000 ; P.N. : 88 %; P.E. : 3 % ; P.B. : 2 % ; Lymphocytes : 6 %, soit 600 éléments/mm3; Monocytes : 1 %.

    29 Nov. : G.R. : 5.200.000 ; Hb : 13,6 g. %; G.B. : 12.000 ; P.N. : 81 % ; P.E. : 5 % ; P.B. : 1 % ; Lymphocytes : 6 %, soit 720 éléments/mm3; monocytes : 7 %.

- L'enfant meurt à l'âge de 4 mois, 25 jours, 1 mois 3/4 après la vaccination.

Le sérum du malade possède au même titre que celui des témoins le pouvoir d'inhiber le virus vaccinal.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- NECROSE EOSINOPHILE :

- des lésions cutanées dont les berges et la base sont dépourvues de tissu de granulation et de réaction à polynucléaires ;

- des poumons, dont les plages nécrotiques contiennent entre autre des plasmocytes et des lymphocytes ; certaines cellules de la muqueuse bronchique contiennent des inclusions cytoplasmiques éosinophiles ;
- des reins, du foie (360 g.), de la rate (75 g.) et des testicules.

II.- GANGLIONS: absents.

Un ganglion mésentérique permet de constater :

. l'absence de centres clairs ;

. une infiltration de la capsule épaissie par des lymphocytes, des plasmocytes et des monocytes ;

. une population cellulaire lymphocytaire associée à quelques plasmocytes et monocytes.

EN RESUME

- Vaccine extensive, cutanée et viscérale, chez un nourrisson vacciné à l'âge de trois mois. L'évolution, qui se déroule sur 55 jours, est caractérisée par une lymphopénie et une agammaglobulinémie.

A la vérification succincte, il n'y a pas de ganglions : un, isolé, permet de noter l'absence de centre germinatif. Par contre, il existe une réaction lymphoplasmocytaire du parenchyme pulmonaire.

OBSERVATION N° 38

SOMERS 1957 (182)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Il s'agit d'un troisième enfant né le 5-8-1955 (3.500 g.), de parents bien portants; les vaccins ont évolué normalement chez les membres de la famille. Pendant les six premiers mois, les parents ne signalent qu'un aspect cutané un peu "sec" sans véritable eczéma.

- Il est vacciné contre la variole à 3 mois. L'élément vaccinal, d'abord l'objet d'une suppuration, va s'étendre puis s'ulcérer; des lésions secondaires envahissent la tête, puis l'état général décline sur un mode fébrile, si bien que l'enfant est hospitalisé le 13-2-1956 à l'âge de six mois.

- L'examen note :

. un amaigrissement et une fièvre à 38°5 C ;

• des éléments cutanés cantonnés au bras droit, à la tête, à la bouche et au périnée; ils sont nécrosés en leur centre, sans réaction inflammatoire de voisinage. Il n'y a pas d'adénopathie; foie et rate sont perçus.

• Hémogramme : Hb : 8,6 g. % ; G.B. : 11.800 ; P.N. : 76 % ; Lymphocytes : 16 %, soit 1.888/mm3; monocytes : 8 %.

• Prélèvement de pus : Staphylocoque doré.

• Electrophorèse : absence de gammaglobulines.

- Malgré le traitement (Néomycine locale ; antibiothérapie générale, gamma-globulines = 2.250 mg au total ; 300 ml de sang total), l'état général s'altère rapidement, la diarrhée apparaît et le dixième jour, un ictère transparait.

• Electrophorèse (après gammaglobulinothérapie) :

• P.T. : 54,3 g. ; Alb. : 27,5 g.; Glob. : 26,8 g.

• Traces de gammaglobulines.

- L'enfant meurt le 30ème jour de s un tableau de bronchopneumonie, 15 semaines après la vaccination.

Le pouvoir neutralisant du sérum est faiblement positif, mais beaucoup moins que celui des témoins.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- LESIONS VACCINALES nécrotiques avec inclusions cytoplasmiques éosinophiles, de la langue, de l'oesophage, du bras et du périnée.

Pas de réaction inflammatoire ou très faible.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

.Ganglions : follicules rares; absence de centres clairs.

.Rate : un peu augmentée de volume ; Corpuscules de Malpighi et centres clairs, rares.

.Intestins : congestionnés ; non ulcérés.

III.- AUTRES ORGANES :

. Poumons : foyer de suppuration nécrotique des lobes inférieurs.

. Foie : surcharge graisseuse.

. Reins : Foyers d'infiltration mononucléaires sous-capsulaire

EN RESUME

- Vaccine extensive et nécrosante, évoluant en 15 semaines chez un nourrisson de sexe masculin , agammaglobulinémique. Le chiffre des lymphocytes est subnormal mais n'a pas été vérifié.

  Il n'existe pas de ganglions palpables; à la vérification, on trouve une hypoplasie lymphoïde des ganglions et de la rate.

OBSERVATION N° 39

WHITE 1963 (204)

- Cette vaccine extensive a fait l'objet d'un traitement à visée étiologique.

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Nourrisson de sexe masculin, adopté, vacciné contre la variole à 5 mois 3/4.

- Au 10ème jour, apparaissent un suintement et un oedème et, vers le 14ème jour, des pustules essaiment la face antérieure du tronc et les membres, pour rapidement s'ulcérer.

  Une diarrhée profuse se déclare au 28ème jour et conduit en une semaine à un état de déshydratation chronique sévère avec troubles de la conscience qui nécessite l'hospitalisation à 7 mois.

- A l'examen d'entrée :

  . muguet buccal avec présence de Candida albicans ;

  . lésion vaccinale ulcérée, creusant les 2/3 de la plante du pied ; une dizaine d'ulcérations de 25 à 75 mm couvrent la face antérieure du thorax, le périnée, les jambes, mais aucun ganglion n'est palpable.

  . Hémogramme : Hémoglobine : 59 % ; G.B. : 10.000 ; P.N. : 86 % ;
  Lymphocytes : 10 % (1.000); Monocytes : 4 %.

  . Coproculture : négative.

  . Prélèvements des éléments vaccinaux :
  - Streptocoque hémolytique,
  - Staphylocoque,
  - Virus vaccinal.

  . Electrophorèse des protéines (5 jours après l'admission)

  - Protides totaux : 42,20 g./l.
  - Albumine : 22,5 g./l.

$\alpha 1$: 3,7 g./l.; $\alpha 2$: 6,1 g./l.; β : 5 g./l.; γ : 1,9 g./l.

- Groupe sanguin : A Rh- , pas d'iso agglutinines anti-B.

- Le diagnostic de vaccine gangréneuse chez un enfant hypogammaglobulinémique, posé, le traitement institué comporte, outre la réhydratation, la mycostatine locale et générale et des antibiotiques et vitamines.

La diarrhée diminue, mais les lésions s'agrandissent et gagnent la cavité nasale et des éléments marginaux vont éclore.

On adjoint alors 7,5 ml de gamma-globulines standards et, deux heures après, 2 ml de gammaglobulines hyperimmunisées qui seront répétées tous les trois jours (2.000 mg au total). Malgré cela, la la vaccine envahit la cavité buccale, tandis que les gamma-globulines sériques remontent à 2,8 g/l.

- Le 11ème jour, on pratique une

TRANSFUSION DE CELLULES FOETALES.

A cet effet, deux foies et une rate provenant de foetus jumeaux de sexe masculin, âgés de 14 semaines, furent transfusés, de même que du sang total. Le contrôle postérieur des groupes sanguins ne permit pas d'affirmer s'il persistait du tissu foetal dans l'organisme transfusé.

Le lendemain, on entreprend un traitement quotidien par la thiosemicarbazone (1 g./j.)

- Malgré ces traitements, de nouveaux éléments surgissent.

- Le 17ème jour, trois des plus larges ulcérations sont recouvertes d'une greffe cutanée qui n'empêchent pas des éléments marginaux d'apparaître, tandis que la diarrhée, bientôt hémorragique, récidive.

- Le 20ème jour, précédé la veille d'un exanthème érythémateux du front, le décès survient à 7 mois, 20 jours, neuf jours après la transfusion de cellules foetales.

B.- ANATOMO-PATHOLOGIE

I.- LESIONS VACCINALES ULCEREES, cutanées, linguales, oesophagiennes et laryngées dont on isole le virus.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : absent.

- Ganglions : Pas de ganglions périphériques,

Un ganglion paraaortique est augmenté de volume.
. Absence de follicule et de centres clairs.
. Hyperplasie réticulaire.

- Rate : Volume et aspects normaux.

- Absence de follicules et de centres clairs.
- Monocytes en excès.

EN RESUME

- Vaccine extensive nécrotique évoluant en deux mois, chez un nourrisson vacciné à 5 mois 3/4 malgré des transfusions de cellules foetales hépatiques et spléniques.

On note une hypogammaglobulinémie, une lymphopénie, une absence d'isoagglutinines et l'absence de ganglions ; la vérification révèle une agénésie thymique et une aplasie lymphoplasmacytaire d'un ganglion et de la rate.

OBERVATION N° 40

FLEWETT - KER 1963 (69)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- De race noire, ce nourrisson de sexe masculin est né le 23 Avril 1961 et vacciné contre la variole à 4 mois, 7 jours, le 31 Août 1961.

- Trois mois et demi plus tard, la lésion vaccinale réalise une vaste ulcération deltoïdienne droite, creusante, nécessitant l'hospitalisation (8 - 12 - 1961).

- A l'examen, on note :

. une ulcération sans stigmates inflammatoires, auréolée par des vésicules ;

. une diffusion des éléments cutanés aux fesses, au scrotum et à l'épaule gauche.

. l'absence de ganglions et de rate palpables.

. A l'hémogramme : Hb : 9 g.%; G.B. : 2.700 ; P.N. : 72 % P.E.: 1 % ; Lymphocytes : 23 %, soit 621/mm3. Monocytes : 4 % ; pas d'hématies falciformes.

. V.S. : 2 mn à la première heure.

. Electrophorèse : γ globulines : 0,05 g. °/°°.

. Immunoélectrophorèse : absence des β 2 M.

. Cliché thoracique : opacités étendues.

. Prélèvements de la lésion vaccinale : Présence du virus vaccinal et de Proteus vulgaris, de streptocoque viridans, de colibacille.

- Le traitement comporte :

. une antibiothérapie polyvalente et des anti-fungiques ;

. une transfusion de 110 ml de sang total ;

. 5.000 mg de gammaglobulines spécifiques, 500 mg standards.

Devant l'inefficacité de ce traitement, 1 g. de N Méthyl-isatin β thiosemicarbazone est associé quotidiennement.

- Malgré ces thérapeutiques, la fièvre et la diarrhée apparaissent et l'enfant meurt à l'âge de 8 mois, 4 mois après la vaccination.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- LA LESION VACCINALE

est constituée par une nécrose centrale et une réaction inflammatoire pauvre, mais polymorphe, comportant quelques lymphocytes et plasmocytes; des cellules épithéliales périphériques contiennent des corps de Guarnieri dans leur cytoplasme et quelques inclusions éosinophiles intranucléaires.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 2 fines cordelettes de tissu gris, qui sont
  - dépourvues de corpuscules de Hassal et de plasmocytes;
  - très pauvres en lymphocytes.

- Ganglions : petits; absence de centres germinatifs et de plasmocytes ; lymphocytes très rares.

- Rate : petite, absence de corpuscules de Malpighi et de plasmocytes; lymphocytes très rares.

- Tractus intestinal :

absence de tissu lymphoïde ; 1 amas isolé de lymphocytes dans l'appendice.

III.- AUTRES ORGANES :

- Foie : stéatose - thrombi biliaires - hypertrophie des cellules de Küpffer.
- Reins : pas d'infiltration mononucléaire de la médullaire.

EN RESUME

- Vaccine extensive nécrotique évoluant en 4 mois chez un nourrisson de sexe masculin et de race noire, vacciné à 4 mois. Il existe une lymphopénie et une hypogammaglobulinémie. La vérification anatomique révèle une aplasie thymique, avec absence de corpuscule de Hassal, et lymphoplasmocytaire.

  Les inclusions de Guarnieri ne sont pas rapportées ni à l'herpès, ni au pneumocystis ni aux inclusions cytomégaliques, après cultures multiples.

OBSERVATION N° 41

JARKOWSKI - MOTAGHEGHI - NOLTING 1963 (115)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Quatrième enfant de sexe féminin, de parents bien portants, dont un frère est décédé de leucose, ce nourrisson est vacciné à l'âge de 7 semaines. Au 21ème jour, l'élément vaccinal nécrosé mesure 8 x 10 cm, la fièvre grimpe et l'état général s'altère.

- Alors hospitalisé, les examens constatent :

  . une nécrose cutanée extensive de la cuisse gauche, entourée d'une zone indurée, oedematiée, blanc grisâtre de 12 cm de diamètre ;

  . une lymphopénie : G.B. : 12.300 ; P.N. : 60 % ; myélocytes : 7 % promyélocytes : 4 % ; cellules souches : 4 % ; P.E. : 5 % ; lymphocytes : 14 %, soit 1722/mm3; monocytes : 6 %

  . une hypogammaglobulinémie :

  P.T. : 40 g./l.; Alb. : 19 g. °/°° ; α 1 : 4,6 g. °/°° ; α 2 : 6,3 g. °/°° ; β : 7,2 g. °/°° ; γ : 2,9 g. °/°°.

  . une surinfection des éléments vaccinaux à proteus, entérocoques et staphylocoque doré coagulase - ;

  . une opacité lobaire du champ moyen droit sur le cliché thoracique ;

  . l'hémoculture est négative.

- Evolution :

  . Malgré l'injection de 2 ml de gammaglobulines standards à l'admission, la nécrose et l'oedème induré s'étendent, ce dernier

gagnant l'extrémité inférieure qui devient froide; la pédieuse gauche n'est plus battante. Des lésions vaccinales envahissent la face, le tronc et l'abdomen.

. Cinq ml. de gamma-globulines humaines hyperimmunisées injectées les 4ème et 7ème jours, n'enrayent pas le processus gangréneux; des convulsions généralisées éclatent le 8ème jour, une hépatomégalie apparaît, l'hyperleucocytose à polynucléase s'élève à : 24.800 éléments, et l'enfant meurt le 11ème jour, à 2 mois, 26 jours, 32 jours après la vaccination, dans un tableau toxique avec rythme de Cheynes-Stokes.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- LESIONS VACCINALES avec nécrose dermi-épidermique et réaction inflammatoire nette ; inclusions cytoplasmiques, éosinophiles des cellules épithéliales ; le tissu sous - cutané sous-jacent est le siège d'une nécrose graisseuse, et les parois vasculaires sont infiltrées de polynucléaires neutrophiles.

. Les poumons oedematiés contiennent des foyers sous-pleuraux de nécrose éosinophile.

. Foie : foyers disséminés de nécrose.

. Surrénales : nécrose hémorragique du cortex.

. Cerveau : Congestif; signes histologiques de méningite avec réaction inflammatoire lymphocytaire.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Ganglions satellites hypertrophiés par une congestion oedemateuse :

  . hypoplasie du parenchyme cortical et des centres germinaux ; rareté des lymphocytes.

  . absence de plasmocytes.

  . Hyperplasie réticulaire.

- Les autres ganglions sont hypoplasiques.

- Rate : 10 g.

EN RESUME

- Vaccine généralisée nécrotique, chez un nourrisson de sexe féminin, hypogammaglobulinémique et discrètement lymphopénique.

L'autopsie révèle une hypoplasie lymphoplasmacytaire dont on ne peut préciser l'étendue, l'existence de réactions inflammatoires lymphocytaires, cutanées et cérébro-méningées.

OBSERVATIONS N° 42 ET 43

HATHAWAY - GITHENS - BLACKBURN - FULGINITI et KEMPE 1965 (99)

PREMIER ENFANT

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- K.M., enfant unique, de sexe féminin, de parents en bonne santé, indemnes de tout passé familial, est bien portante jusqu'au 24 Octobre 1960 à l'âge de 8 mois, c'est-à-dire un mois après sa vaccination contre la variole.

- Devant l'apparition de troubles digestifs fébriles et la généralisation de lésions cutanées, 20 ml de gammaglobulines hyperimmunisées sont administrées mais n'empêchent pas l'hospitalisation à 8 mois. On note alors de larges fistules nécrotiques auréolées d'un érythème et deux ganglions axillaires ; le foie déborde de 2 cm, la rate n'est pas perçue.

- Les examens complémentaires montrent :

Hémogrammes : Hématocrite : 35 % ; G.B. : 8400 ; P.N. : 55 % ; P.B. : 2 % ; P.E. : 9 % ; Lymphocytes : 32 %, soit 2688/mm3; Monocytes : 2 % ; plaquettes : normales.

Electrophorèse des protéines :

Alb. : 33,2 g.°/°° ; α1 : 3,3 g. °/°° ; α2 : 11 g.°/°° ; β : 8,2 g. °/°° ; γ : 15,3 g. °/°°.
Urée : 0,09 g./l. ; urines : normales.
Cultures des selles et de la gorge : négatives.
Hémoculture : négative.

- Le traitement comprend :

. des gammaglobulines spécifiques : 332 ml du premier au neuvième jour d'hospitalisation.
. 600 mg. de n-méthylisatin β- thiosemicarbazone pendant 8 j.
. des transfusions de plasma frais riche en leucocytes, provenant de donneurs récemment vaccinés, les 6ème, 9ème et 10ème jour, soit au total : 3.250 ml.
. Un débridement des lésions les plus larges, aux 10-12ème jours, suivi d'une greffe cutanée d'origine maternelle.

- Le 10ème jour, va éclore un exanthème maculeux ;
Le 16ème jour, on palpe une hépatomégalie ; l'hémogramme est normal ;
Le 17ème jour, on note une pancytopénie :

. Hématocrite : 19 % ; G.B. : 550 ; Lymphocytes : 100 % ; plaquettes : 50.000.

. Myélogramme ; quantité modérée de cellules histiocytaires contenant dans leur cytoplasme quelques débris d'éléments médullaires.

- Parallèlement, se développe une insuffisance respiratoire avec coeur pulmonaire subaigu et surviennent des convulsions ; malgré le traitement anti-comitial, tonicardiaque, l'hydrocortisone en perfusion et les transfusions les 16ème et 20ème jours, l'enfant meurt le 13 Novembre 1960, à 8 mois 20 jours.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 1 g.
  - lobules constitués de cellules épithélioïdes en fuseau.
  - absence de lymphocytes et de corpuscules de Hassal.
- Ganglions : petits; absence de nodules lymphoïdes ; cytologie composée de cellules réticulaires et d'histiocytes.
- Rate : volume normal

  Corpuscules de Malpighi dépourvus de lymphocytes.
- Intestin : dépourvu de lymphocytes.

II.- LE RESTE DE LA VERIFICATION révèle :

- un ictère généralisé, des ecchymoses nombreuses ;
- un foie de 430 g.;
- des ulcérations nécrotiques de la muqueuse buccale ;
- des foyers pulmonaires hémorragiques compatibles avec une candidase ;
- une nécrose des homogreffons cutanés.

III.- MOELLE OSSEUSE : aplasique.

EN RESUME

- Vaccine extensive nécrosante, chez un nourrisson de sexe féminin, vacciné à 7 mois, et évoluant en 50 jours, malgré l'apport d'anticorps immuns.

  L'issue fatale survient dans un tableau de détresse respiratoire, comportant, en outre, un ictère, un exanthème morbilliforme et des troubles digestifs ; le chiffre des lymphocytes reste à la limite inférieure de la normale. La vérification anatomique découvre une aplasie thymique, avec absence de corpuscules de Hassal, et lymphoplasmocytaire ; une infiltration histiocytaire adéno-splénique et une pancytopénie apparemment terminale.

DEUXIEME ENFANT

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- J.R. de sexe masculin, est né à terme, en 1964, au terme d'une grossesse normale. Si les parents sont bien portants, par contre, les antécédents familiaux du côté maternel sont chargés : des 4 frères de la mère, 3 moururent à 4, 3 et 2 mois d' "infection" et le 4ème a un taux bas de gamma-globulines; la grand'mère eut trois fils qui sont décédés en bas âge.

- L'enfant est vacciné contre la variole le 28 Septembre 1964, à 2 mois ; la généralisation de la vaccine, sur un mode fébrile, malgré l'injection de 10 ml de gamma-globulines, conduit à l'hospitalisation le 9 Novembre, à l'âge de 3 mois 1/2.

- Il est léthargique ; une large ulcération nécrotique occupe le siège du vaccin ; les pustules envahissent la tête, la face, les extrémités, le tronc et le périnée; on ne palpe ni rate, ni ganglions ; le foie déborde de 3 cm.

- LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES montrent :

  . Hémogramme : Hb : 9,5 g.; G.B. : 3.500 ; P.N. : 64 %; P.E. : 5 % Lymphocytes : 20 %, soit 700 éléments/mm3 ; monocytes : 9 %. Plaquettes : normales.

  . Albuminurie : +++

  . Electrophorèse des protéines :

  Alb : 24 g.°/°° ; α1 : 5 g. °/°° ; α2 : 14 g. °/°°.
  β : 9 g.°/°°; γ:3 g. °/°°.

  . Immunoélectrophorèse :

  IgG : 4,10 g. °/°° ; IgA : 50 mg °/°° ; IgM : moins de 5 mg°/°°

  . Cultures des prélèvements cutanés et hémoculture : négatives.

  . L.C.R. : Albumine : 0,92 g. °/°°.

  . Bilan hépatique : Thymol : 4 U.; SGOT : 101 U.
  Phosphatases alcalines : 3,1 U.B.; Prothrombine : 27 %.

- Le traitement comporte 200 à 250 mg/j. de thiosemicarbazone les 7 premiers jours, un total de 65 ml. de gamma-globulines spécifiques et des exsanguinotransfusions de 10,500 l. de sang frais au total, provenant de donneurs hyperimmunisés.

  On note alors une élévation transitoire du taux sérique de gamma-globulines et des leucocytes ; le dixième jour, les lésions vaccinales semblent s'améliorer mais la fièvre persiste.

- Finalement, apparaissent un exanthème morbilliforme, une hépato-splénomégalie, un syndrome d'hypertonie avec opisthotonos. Une pancytopénie commande le 15ème jour un myélogramme qui note de grands histiocytes, tandis que, dans le sang circulant, une chute importante des granulocytes et des plaquettes fait place à l'apparition de grandes cellules mononucléaires.

- Le 17ème jour, l'enfant meurt dans un tableau d'insuffisance respiratoire.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- LESIONS VACCINALES NECROTIQUES de la peau :

Pneumonie à Pneumocystis Carinii.
Hémorragies pétéchiales du cerveau. Foie de 360 g.

II.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : 1,5 g.; constitué par une masse compacte de cellules épithéliales fusiformes ; absence de lymphocytes et de corpuscules de Hassal.
- Ganglions et amygdales : totalement absents.
- Rate : Volume normal ; hypoplasie de la pulpe blanche. Infiltration périartériolaire de grandes cellules monocytaires.
- Tractus intestinal : aucune formation lymphoïde.

III.- MOELLE : Aplasique ; infiltrées de grandes cellules histiocytaires.

EN RESUME

- Vaccine extensive nécrosante évoluant en 50 jours chez un nourrisson de sexe masculin vacciné à l'âge de deux mois et qui présente une lymphopénie et une hypogammaglobulinémie. Le traitement comporte, en particulier, des exsanguino-transfusions massives de sang hyper - immunisés ; il leur survit 17 jours pour mourir d'une infection à pneumocystis carinii avec une pancytopénie.

La vérification anatomique révèle une aplasie sévère du thymus avec absence de corpuscules de Hassal, une aplasie lymphoplasmocytaire profonde et une infiltration histiocytaire splénique et médullaire.

OBSERVATION N° 44

RAMON - GUERRA - QUEIROLO - TEMESIO - 1953 (166)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Ce nourrisson, de sexe masculin, est né le 13 Février 1953, de parents consanguins. Aîné d'une fratrie de 4, l'histoire familiale est chargée :

  . le cadet décèdera à 3 mois des suites d'une candidase rebelle compliquée d'une "dermite" infectieuse, d'une anémie avec splénomégalie et d'une bronchopneumonie ;

  . la troisième meurt à 5 mois d'une pneumopathie interstitielle sans plasmocytes, sans candida albicans ;

  . le quatrième a une hypogammaglobulinémie.

- Né en milieu sanatorial, au terme d'une grossesse au troisième mois de laquelle la mère a eu une rubéole, il pèse 2980 g. et est vacciné par le B.C.G. à la naissance.

- D'emblée apparaît un muguet rebelle, qui se complique à 2 mois ½ d'un épisode oedemateux généralisé, inexpliqué. A cette époque, le vaccin évolue anormalement, une adénite axillaire se fistulise, la fièvre apparaît.

- A l'âge de 4 mois, l'état général est très altéré (5.000 g.) et la survenue de signes respiratoires sévères, hautement fébriles, nécessite l'hospitalisation où l'on constate :

  . une adénite satellite du vaccin, dont le pus contient du Bacille A.A.R. ;

  . la présence de Candida albicans, au niveau du muguet qui est extensif, dans les urines et les selles ;

  . une dermatose eczématiforme généralisée ;

  . une tuméfaction kystique du testicule droit ;

  . La leucocytose serait normale, mais le taux des lymphocytes de 5 % ;

  . Les tests cutanés à la tuberculine sont négatifs (cuti et IDR au 1/100); le B.W. est négatif.

- Malgré l'antibiothérapie polyvalente et la tuberculostatique, les applications locales d'antifungiques et les perfusions de plasma (400 ml), la candidase s'étend, la cachexie hyperpyrétique s'accuse et l'enfant meurt le 27 Juillet 1953, à l'âge de 5 mois ½, dans un tableau de pneumopathie.

EN RESUME

- Bécégite mortelle chez un nourrisson masculin vacciné à la naissance et atteint de Candidase néo-natale. Le décès, à 5 mois ½, survient dans un tableau de pneumopathie sévère et d'altération profonde de l'état général.

  Il existe une lymphopénie et une négativité des réactions tuberculiniques. Un frère est hypogammaglobulinémique; un frère et une soeur sont décédés en bas âge, l'un d'une candidase extensive, l'autre d'une pneumopathie sévère.

OBSERVATION N° 45

GARDBORG - IVERSEN - TORHEIN - HESSELBERE - 1963 (75)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Il s'agit d'une petite Norvégienne née le 26 Septembre 1960 (4050 g.)

  La grossesse et l'accouchement sont normaux. Les antécédents familiaux sont lourds.

  . L'aîné meurt à 5 mois d'infections multifocales avec érythrodermie desquammative ; le taux des gammaglobulines est normal.

  . La cadette meurt à 5 mois ½ dans un tableau similaire comportant en outre des troubles digestifs.

  . Par contre, la troisième est vaccinée par le B.C.G. sans complication.

- La quatrième reçoit donc le B.C.G. à six semaines, malgré un muguet buccal apparu au 15ème jour ; une toux, une rhinorrhée et une diarrhée subfébrile apparaissent 48 h. plus tard.

  A 2 mois, la cuti-réaction est toujours négative.

  La persistance de tous ces troubles et la survenue d'une otite bilatérale nécessitent l'hospitalisation à 5 mois :

  . Cuti et IDR à la tuberculine sont négatives ;

  . Le cliché pulmonaire, normal ;

  . Localement, le vaccin est normal ; il n'y a pas d'adénopathie ;

  . L'électrophorèse sur papier, pour un taux de 66 g./l. de protides totaux montre :
  Albumine : diminuée ; α 1 et α 2 : augmentées ; γ : traces.

- Malgré l'antibiothérapie générale et la mycostatine, à 5 mois ½, l'état général s'altère brusquement, avec fièvre élevée, les numérations montrent une hyperleucocytose de 13 à 31.500 G.B./mm3

On perçoit, dans l'hypocondre gauche, une tuméfaction ferme, irrégulière et assez postérieure.

- Transférée à 6 mois, un complément d'examens est pratiqué :

. Hémogramme : G.R. : 3.840.000 ; Hb : 8,7 g. % ; G.B. : 26.700.

. V.S. : 14 mn à la première heure.

. Médullogramme, L.C.R. : normaux ; Hémocultures : négatives ; stéatorrhée nette.

. Electrophorèse : Alb : 27 g °/°° ; α 1 : 8 g. % ; α2 : 12 g. °/°° ; β : 8 g. °/°° ; γ : 10 g. °/°°.

. Les radiographies du tube digestif font conclure à un processus expansif de la région pancréatique.

- En dépit d'un traitement énergique (sang, antibiothérapie, mycostatine) l'état général décline; mais brusquement la tumeur disparaît, laissant sur les clichés un aspect "ratatiné" du jejunum et de l'iléon, posant rétrospectivement le problème d'une pancréatite. Puis surviennent des oedèmes qt un ictère ; aucun ganglion n'est palpable ; l'électrophorèse montre une hypoprotidémie globale avec un chiffre des gammaglobulines à 2 %.

- Malgré les transfusions de sang et de plasma, et la corticothérapie, un choc irreversible emporte l'enfant le 19 Avril 1961, à l'âge de 7 mois (6450 g.).

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

- Elle révèle une dissémination du B.C.G. à de nombreux organes : ganglions, rate, pancréas, foie, poumons, mésentère, surrénales et capsules rénales. La muqueuse intestinale est normale.

EN RESUME

- Bécégite disséminée mortelle en 7 mois, chez un nourrisson de sexe féminin, vacciné à 1 mois ½.

On note, au cours de l'histoire, un muguet rebelle très tenace, l'absence de ganglions palpables, une hypogammaglobulinémie, une V.S. diminuée et des tests cutanés tuberculiniques négatifs malgré la bécégite.
Deux membres de la fratrie sont décédés en bas âge dans un tableau évocateur d'alymphocytose.

OBSERVATION N° 46

BOUTON - MAINWARING - SMITHELLS - 1963 (33)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- Ce nourrisson, de sexe masculin, né de parents en bonne santé, est vacciné par le B.C.G. à l'âge de 4 jours.
- La réaction vaccinale apparaît à 6 semaines mais est suintante et se complique d'une adénopathie axillaire qu'il faut inciser à 6 mois alors que la région deltoïdienne est le siège d'une ulcération toujours suintante.
- A 7 mois apparaît une toux rebelle, et deux mois plus tard, devant l'état cachectique (5.700 g.), il est hospitalisé. On constate alors :
  - un suintement du vaccin et de l'incision ; une miliaire pulmonaire ;
  - une éruption mal étiquetée de la face et des pétéchies des membres inférieurs ;
  - l'I.D.R. à la tuberculine est négative ;
  - Une lymphopénie : 7 %, soit 630 lymphocytes/mm3 pour une leucocytose de 9.000.
  - Sur les électrophorèses :
    - sur papier : gamma-globulines : 4 %, soit 2,1 g./l.
    - immunologique : IgG : 0,2 g./l.; IgM : 6 % de la normale.
  - Enfin, l'absence de plasmocytes sur le médullogramme, normal par ailleurs.
- Malgré ces gammaglobulines et les antibiotiques tuberculostatiques, l'évolution est inéluctable, et la mort survient quelques jours plus tard, dans un tableau de détresse respiratoire avec confluence des opacités radiologiques.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- DISSEMINATION DU B.C.G.

au foie, aux poumons, à la surrénale gauche et à la rate.

II.- INFECTION PULMONAIRE A PNEUMOCYSTIS CARINII,

sans réaction inflammatoire.

III.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Ganglions : envahis par le B.C.G., ils sont entièrement constitués par des cellules endothéliales et vidés de leurs lymphocytes.
- Amygdales : microscopiques, dépourvus presque complètement de tissu lymphoïde.

EN RESUME

- Bécégite disséminée, chez un nourrisson de sexe masculin lympho - pénique et hypogammaglobulinémique, mortelle en 9 mois dans un tableau d'insuffisance respiratoire. Les réactions cutanées à la tuberculine restent négatives et la vérification découvre une infection à Pneumocystis Carinii qui se partage la responsabilité de l'issue fatale tardive, et une aplasie lympho-plasmocytaire des ganglions, les autres organes étant dépourvus de réaction inflammatoire histologique.

OBSERVATION 47

VILLEMIN 1965 (195)

A.- HISTOIRE DE LA MALADIE

- D ... Christophe est un nourrisson de sexe masculin né à terme le 9 Mai 1954 (3.170 g.) de parents non consanguins. Etant donné des antécédents de fausse couche, la mère reçoit des progestatifs les cinq premières semaines de la grossesse. Les antécédents tuberculeux du père font pratiquer le 26 Juin 1964, au 48ème jour, le vaccin par le B.C.G.

- A 4 mois ½, trois mois après le B.C.G., la lésion vaccinale devient escharrotique, la fièvre ascensionne, mais il n'y a pas d'adénopathie satellite.

- Hospitalisé le 5 Octobre 1964, on constate :

  . un état général satisfaisant ; quelques taches rosées thoraco-abdominales ;

  . sur les hémogrammes :

  le 5 Octobre : G.B. : 29.600 ; lymphocytes : 25 %, soit 7.400/mm3
  monocytes : 12 %.

  le 8 Octobre : G.B. : 24.000 ; lymphocytes : 21 %, soit 5.040/mm3

. une V.S. augmentée : 20 - 45 ;

. un myélogramme normal : lymphocytes : 9,5 %
plasmocytes : 0,9 %.

- La fièvre désarticulée, la survenue d'une diarrhée six jours après l'admission, font pratiquer de nombreux examens qui restent négatifs; cependant, on note :

. une négativité des tests cutanés à la tuberculine : timbre, cuti et IDR à 10 puis 50 U.;

. sur l'électrophorèse sur papier (15-10) : α 1 et α2 très augmentées ; γ : absentes.

. à l'immunoélectrophorèse :

. IgG : très fortement diminuées.

. IgA et IgM : absentes.

- Malgré le traitement (INH - Strepto - gammaglobulines (10 ml) sang (100 ml), l'évolution est inexorable :

. l'état général décline; la fièvre et la diarrhée persistent.

. les hémogrammes montrent successivement :

12 Oct. : G.B. : 20.800 ; Lymphocytes : 21 % (4368)

18 Oct. : G.B. : 19.600 ; lymphocytes : 14 % (2.744)

24 Oct. : G.B. : 11.680 ; lymphocytes : 18 % (2.102).

. Le 19, apparaît un exanthème congestif prédominant à la face.

. Le 20ème jour, un pneumothorax gauche va précipiter le décès qui survient le 26 Octobre, à l'âge de 5 mois ½, quatre mois après le vaccin, après 4 semaines d'évolution.

- L'enquête familiale, très poussée, permet de reconnaître un mode de transmission par hérédité récessive liée au sexe, la moitié des femmes étant conductrices, la moitié des garçons étant atteinte.

B.- ANATOMO - PATHOLOGIE

I.- DISSEMINATION MILIAIRE diffuse, de la rate, du foie, de la moëlle osseuse, du péritoine, du thymus et du mésentère ; les foyers contiennent un Mycobacterium bovis eugonique rugueux, présentant les caractères du BCG PARIS, dont il est démontré que la virulence n'intervient pas dans le décès.

II.- ORGANES LYMPHOÏDES :

- Thymus : 4 g.; inclusion lobulaire d'une parathyroïde.
  - Hypoplasie des lobules avec absence de couronne lymphocytaire ;
  - Médullaire constituée exclusivement de cellules réticulaires ;
  - Absence de corpuscules de Hassal ;
  - Quelques foyers nécrotiques renfermant du B.C.G.
- Ganglions : absence totale.
- Rate : Petite; absence de corpuscules de Malpighi ; rares ébauches de follicules. Absence pratiquement complète de lymphocytes.
- Intestin : Absence complète de follicules lymphoïdes.

III.- AUTRES ORGANES :

- Foie : stéatose microalvéolaire diffuse.
- Moelle osseuse et autres organes : normaux.

EN RESUME

- Bécégite disséminée chez un nourrisson de sexe masculin vacciné à 1 mois ½ mortelle à l'âge de 5 mois ½.

Il existe une agammaglobulinémie mais sans lymphopénie. La vérification révèle une aplasie thymique avec absence de corpuscules de Hassal et lymphoplasmocytaire, ce qui permit de retrouver, dans la famille, un certain nombre de décès en bas âge chez les éléments masculins, la transmission héréditaire étant récessive liée au sexe.

Cette observation fait état, en outre, de l'existence de plasmocytes médullaires d'une inclusion parathyroïdienne dans le thymus et de la présence de foyers nécrotiques à B.C.G. dans le thymus.

B.- ANALYSE DES OBSERVATIONS

On analysera dans ce chapitre les symptômes des 47 Observations, sauf ceux qui surviennent après un acte thérapeutique à visée étiologique.

A.- *ETUDE CLINIQUE*

I.- CONDITIONS DE SURVENUE

1°.- RACE :

Elle est rarement précisée ; les Observations où elle l'est, permettent de constater que l'affection intéresse les races blanche, noire et jaune (métissage dans nos observations personnelles) et qu'au sein de la race blanche, elle s'étend à tous les continents.

2°.- SEXE ET INCIDENCE HÉRÉDITAIRE :

- Le Processus morbide touche les deux sexes :

. 35 garçons sur 47 : 75 %

. 12 filles sur 47 : 25 %

Si l'on ne tient compte que des alymphocytoses typiques, le pourcentage est à peu près identique : 73 et 27 %.

- Son incidence héréditaire est évidente :

1.- Les 47 malades appartiennent à un total de 39 familles .

2.- Dans la fratrie de ces 47 malades, on note 27 décès en bas âge, fortement suspects d'Alymphocytose.

3.- Le taux de consanguinité est de huit pour trente-neuf couples, ce qui intéresse 9 enfants. Dans ces cas, la répartition des sexes est à peu près égale : 4 filles pour 5 garçons et, dans une même famille, les deux sexes sont également touchés.

3°.- ANTÉCEDENTS OBSTETRICAUX

1.- GROSSESSE :

a.- Grossesses antérieures : Hormis l'observation N°47, où l'on signale une fausse couche spontanée, on ne note rien de particulier.

b.- Grossesse en cause :

Sur 31 qui sont précisées, on relève quatre anomalies :

- Observ. N°9 : métrorragies à la 17ème semaine; prématurité de 29 semaines
- Observ. N° 24 : Anémie pendant la gestation ; métrorragies 9 jours avant l'accouchement.
- Observ. N° 44 : rubéole au 3ème mois.
- Observ. N° 47 : prescription systématique de progestatifs pendant les cinq premières semaines.

2.- ACCOUCHEMENT :

Les modalités en sont précisées dans 31 observations ; un seul a présenté des difficultés : rachi-anesthésie ; travail prolongé de 12 heures (Observ. N°24).

3.- NAISSANCE :

a.- Rang de naissance :

Pour 40 nouveaux-nés, il se répartit comme suit :

1° Pare	: 13	5° Pare	: 4
2° Pare	: 5	6° Pare	: 2
3° Pare	: 5	7° Pare	: 3
4° Pare	: 6	8° Pare	: 2

b.- Date de naissance :

La date, et, partant, la durée de gestation, n'est signalée que pour 36 enfants :

nés à terme :	35
prématuré :	1 (1400 g.)

CONDITIONS GENERALES DE SURVENUE

N° de l'Obs.	Race	Sexe	Rang de Gros.	Rang d'Accout.	Anomalies de la Gross.	Anomalies de l'Accou.	Date Nais (1)	Poids nais. <3k	Poids nais. 3k	Poids nais. >3k	Affection surajoutée	Antécédents Familiaux Père	Antécédents Familiaux Mère	Antécédents Familiaux Coll.	FRATRIE Nb.	FRATRIE Décès & Sexe
1	B + Métis	M		3	0	0	T			+	0	0	0	0	) 4	2 Alymph. M
2	B + Métis	M	4	4	0	0	T		+		0	βA	βA	0	)	
3	B	M	?	?					+			O^+	O^+			
4		M	2	2			T					consanguins			2	1 Alymph? F
5		F	6	6								)				
6		F	7	7								) d°			7	3 Alymph. F
7	N	M	4	4								0	0	0	4	1 Alymph. M
8	B	F	1	1	0	0	T	+				0	0	0	1	
9		M	6	6	Métrorrag.	0	Pr	+			Ictère	0	0	0	6	1 M
10		F	5	5	0	0	T					O^+	O^+	0	8	2 Alymph. M F
11		M	5	5			T					consanguins 0+	+	0	8	2 Alymph. M
12		F	1	1	0	0	T								1	
13		M	3	3	0	0	T			+		0^+	0^+	0	) 5	1 Alymph. M
14		M	5	5	0	0	T			+					)	
15		M	1	1			T								) 3	1 M
16		M	3	3			T								)	
17		M	8	8	0	0	T			+		0+	0+		8	2 Alym(1) F
18		M	7	7	0	0	T		+			consangu. 0+	0+	Ob. 10 0	8	2 Alym(1) M
19		M	1	1	0	0	T			+	Hémipl.	0+	0+	0	1	
20		M	2	2	0	0	T		+			0+	β_2M=0	0	2	1β_2M=0 - F
21	B	F	5	5	0	0	T			+		0+	0+	0	6	2 Alym ? M F
22		M	1	1	0	0	T			+					1	
23		M	1	1	0	0	T		+			0	0		1	
24		F	1	1	Aném. Métr.	Rachianes prolong.	T		+		Anémie	consang.	éloig.	décès bas âge ++	1	
25	B + Métis	M	2	2	0	0	T		+			Ob. 1 et 2			4	2 Alym. M
26	N	M	4	4	0	0	T	+				0	0		4	1 M
27		F	1	1	0	0	T	+				0	0		1	
28	Menonnite	M	1	1	0	0	T			+	)	0+	0+	3 DC bas	) 3	1 Alym. M
29	d°	M	3	3	0	0	T			+	)			âge	)	
30		M	4	4	0	0	T			+		0	0		4	
31		M														
32	Algérien	M			0	0	T	+				0+	0+		15	5 Alym 2M 3F
33		M	8	8								consang.		2 cous. alym.	9	2 F 2 M
34		M	1	1	0	0						0	0	0	1	
35		M	7	7	0	0	T					0+	0+		7	2 Alym. M
36		F	2	2			T		+			0	0		2	1 F
37		M	1	1			T	+				consangu. 0	0	0	1	
38		M	3	3	0	0	T			+		0	0		3	
39		M	?		?							inconnus				
40	N	M														
41	B	F	4	4								0	0		4	1 leucose M
42		F	1	1	0	0	T		+			0	0	0	1	
43		M			0	0	T					0 consang.	0	3 fr. déd.		
44		M	1	1	+(rubéol)	0	T	+				♀	0		4	2 Alym M F
45	B (scand)	F	4	4	0	0	T			+		♀	0	0	4	2 Alym M F
46		M										0+	0+			
47		M	2	1	Progest.	0	T		+			+	0+	5 MCD bas âge	1	

(+) - La croix indique les parents dont on a pratiqué l'hémogramme et l'électrophorèse des protéines sériques.

c.- Poids de naissance :

Vingt-neuf sont connus :

- 7 sont inférieurs à 3.000 g. , mais, hormis le prématuré et les observations N° 8 et 27 (2650 g. et 2700 g.), les poids avoisinent 2900 g.
- 10 sont compris entre 3.000 et 3.500 g.; en réalité, ils doivent être plus nombreux, les auteurs signalant fréquemment, sans plus de précisions, qu'il s'agissait d'un "bel enfant".
- 12 sont supérieurs à 3.500 g.

d.- Affedtion néonatale surajoutée :

. Observ. N°9 : Ictère d'étiologie non précisée.

. Observ. N°19 : Hémiparésie spastique droite.

. Observ. N° 24 : Anémie qui a soulevé l'hypothèse d'une hémorragie foeto-maternelle.

4°.- ANTECEDENTS FAMILIAUX

1.- GRANDS PARENTS :

Les renseignements sont fragmenta res. Dans l'observation N°24, il est noté de nombreux décès en bas âge. Les Observations de NEZELOF (154) et de VILLEMIN (195) sont plus précises, ce dernier, en particulier, faisant état du mécanisme de transmission sur cinq générations, ce qui permet de dépister les aïeules vectrices de la tare.

2.- PARENTS :

Sans revenir sur l'aspect génétique de l'affection, il est notifié que :

- dans 36 observations, l'état général des parents est bon. Trois pères, anciens tuberculeux pulmonaires guéris, seront même à l'origine d'une vaccination précoce par le B.C.G.
- seize fois ont été effectués un bilan hématologique et une étude des globulines sériques ; ceux-ci sont généralement normaux. Cependant, on constate :
  - . dans l'observation N°25 : une baisse des bêta 2 A globulines chez la mère, qui sera transitoire, puisqu'elle n'est plus constatée lors de la troisième grossesse (Observ. N°2); par contre, chez la soeur, bien portante, cette anomalie est plus marquée.
  - . dans l'observation N°20 : un défaut des bêta 201 globulines chez la mère également chez une fille bien portante.

3.- COLLATERAUX

La notion de décès en bas âge d'oncles et de tantes maternels ou paternels ou de leurs enfants a permis de préciser les modes de transmission génétique.

AU TOTAL

- L'affection atteint les deux sexes, mais de façon inégale, sans facteur racial évident.
- L'Alymphocytose semble se comporter soit comme une tare récessive autosomique, soit comme une tare récessive liée au sexe.
- Dans le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, on ne retrouve aucun facteur intrinsèque ou extrinsèque qui puisse jouer un rôle de façon évi - dente dans le déterminisme de la maladie.
- Deux faits importants sont à noter :
  - les grossesses sont menées à terme ;
  - les enfants sont normaux à la naissance.

II.- MODES DE DEBUT

1.- DATE DE SURVENUE DES PREMIERS SYMPTOMES

Le début des troubles est précoce :

AGE EN MOIS :	1	2	3	4	5	6	7	8	27
NOMBRE DE CAS :	15	6	10	5	6	1	2	1	1

- Dans 89 % des cas, ils ont débuté avant le 6ème mois ;
- Dans 66 % des cas, ils ont débuté avant le 3ème mois,
- Enfin, 25 % dès la première quinzaine, dont 75 % dès les premiers jours (9 enfants).

2°.- SYMPTOMES CLINIQUES INITIAUX

a.- Le début de l'affection n'est pas univoque, et joue sur une gamme de symptômes relativement étendue et peu pathognomonique.

- Diarrhée ..... 14 fois
- Muguet ..... 12 fois
- Hypotrophie pondérale ..... 9 fois
- Pneumopathie ..... 7 fois
- Toux sèche ..... 6 fois
- Infections ORL et oculaires ..... 6 fois
- Anorexie ..... 5 fois
- Vomissements ..... 5 fois
- Dermatose (eczématiforme, séborrhéique ou érythrosique) ..... 5 fois

- Il faut mettre à part les vaccines extensives et les bécégites; généralement, c'est l'évolution locale de la lésion vaccinale qui alarme par ses caractères de nécrose extensive, sa chronicité malgré les traitements; les autres signes de la maladie ne surviennent que plus tard, excepté pour les observations N° 4 - 42 et 44 où les troubles digestifs sont contemporains, et l'observation N°45 dont la bécégite est précédée par une Candidase buccale

b.- Ces troubles sont rarement isolés; lorsqu'ils le sont (13 cas) les plus fréquents sont la diarrhée (5 cas), et le muguet (3 cas).

c.- Le plus souvent, ils se groupent, mais de façon désordonnée, interdisant de distinguer des syndromes stéréotypés, hormis les symptômes qui vont évidemment de pair, tels que la perte de poids et les troubles dyspeptiques ou encore la toux et les pneumopathies caractérisées.

d.- Précisons d'emblée qu'il n'y a pas de corrélation clinique constante entre la durée d'évolution et le type de début : que ce dernier soit paucisymptomatique ou riche et bruyant, elle est à peu près équivalente (respectivement 122 jours et 106 jours).

e.- Parfois brutal (déshydratation aiguë), le début est le plus souvent progressif :

- dans son intensité: les troubles, discrets initialement, ne deviennent inquiétants que 15 ou 30 jours plus tard, parce qu'ils traînent ou récidivent ;
- dans son groupement ultérieur.

3°.- DÉBUTS " BIOLOGIQUES "

Trois observations privilégiées comportent un diagnostic effectué avant l'apparition de tout signe clinique :

- l'observation N°2, où l'alymphocytose est reconnue dès le premier jour, sur la notion d'une lymphopénie à 656 éléments/mm3 renforcée par l'absence d'ombre radiologique du thymus.
- l'observation N°5 où un hémogramme pratiqué à 4 mois par esprit de système révèle une lymphopénie à 650/mm3; les résultats de l'électrophorèse viennent aussitôt confirmer le diagnostic.
- l'observation N°6, soeur de la précédente, dont l'affection est reconnue dès la naissance, comme ce fut notre cas.

EVOLUTION CHRONOLOGIQUE - SIGNES INITIAUX

N° d'Obs.	Age de Survenue	SYMPTOME INITIAL										DUREE D' EVOLUTION			Age du DECES
		Pneumopathie	Anorexie	Hypotrophie	Diarrhée	Toux	Vomissements	Infection	Muguet	Signes cutanés	Lymphopénie	Traitée au Total	Traitée après Traitement	non traitée	
1	1ers jours		+		+		+			+		43 j.	15 j.		1 m.13/30
2	1er jour										+	22 j.	16 j.		22 j.
3	3 mois	+				+	+	+	+			14 m.	40 j.		17 m.
4	3 m.15/30				+		+	vacc				2 m.7/30	33 j.		5 m.21/30
5	4 m.										+	2 m.7/30	35 j.		6 m.7/30
6	1er jour										+	7 m.	6 m.20/30		7 m.
7	3 semain.	+										6 m.21/30	18 j.		7 m.15/30
8	1ers jours			+	+							9 m.	32 j.		9 m.
9	3 m.15/30	+				+				+		3 sem.	7 j.		4 m.7/30
10	1 m.21/30	+						+	+					4 m.	5 m.15/30
11	4 m.22/30			+					+					1 m.12/30	6 m.3/30
12	1 m.15/30			+	+									3 m.15/30	5 m.
13	3 m.				+									1 m.7/30	4 m.7/30
14	2 m.10/30			+	+									1 m.5/30	3 m.15/30
15	7 - 8 m.	+				+		BCG						∿ 1 m	8 m.12/30
16	4 m.							+						2 m.15/30	6 m.15/30
17	1ers jours					+			+	+				7 m.	7 m.
18	1 m.15/30				*				*					2 m.	3 m.10/30
19	2 m.15/30				+									17 m.	19 m.15/30
20	6 m.			+			+		+					2 m.15/30	8 m.15/30
21	3 m.					+								1 m.21/30	4 m.21/30
22	1 m.		+	+					*					11 m.	12 m.
23	3 m.15/30								+					7 m.	10 m.15/30
24	1ers jours		+	+	+									∿10 j.	15 jours
25	2 m.	+			+									6 m.9/30	8 m.9/30
26	1 m.	+						+						15 m.	16 m.
27	1er jour								+					5 m.7/30	5 m.7/30
28	2 m.		+	+	+	+	+		+					1 m.15/30	3 m.15/30
29	10 j.									+				6 m.5/30	6 m.15/30
30	2 m.				*									3 m.	5 m.
31	2 ans 3 m.							+						3 sem.	28 m.(?)
32	2 m.15/30	+		+										51 m.15/30	54 m.
33	3 m.				+									13 m.	16 m.
34	3 jours		+											27 m.	(?)
35	15 jours							+		+				10 m.15/30	11m.
36	2 m.15/30							vacc(2m)						1 m.5/30	3 m.13/30
37	4 m.10/30							vacc(3m)						1 m.15/30	4 m.25/30
38	4 m 5 m.							vacc(3m)						∿ 2 m.	6 m.15/30
39	6 m.7/30							vacc(3m3/4)				45 jours	34 jours		
40	∿ 5 m.							vacc(4m7/30)						3 m.	> 8 m.
41	2 m.15/30							vacc(1m21/30)						11 jours	2 m.26/30
42	8 m.				+		+	vacc(7m)						20 jours	8 m.20/30
43	2 m.11/30							vacc(2m)						1 m20/30	4 m.
44	1ers jours				1er jour BCG (+)									5 m.15/30	5 m.15/30
45	15 jours							+						6 m.15/30	7 m.
46	1 m.15/30				4° jour BCG									7 m.15/30	9 m.
47	4 m.18/30				1m18/30 BCG									1 m.	5 m.21/30

L'intérêt immédiat de tels cas est de pouvoir tenter une thérapeutique à visée étiologique le plus rapidement possible.

AU TOTAL

- Le début est précoce, avant le 6ème mois, dans les 9/10 des cas, avant 4 mois dans les 2/3 des cas ;
- Le type de symptôme inaugural est variable, le muguet et la diarrhée étant toutefois plus fréquents ;
- La période qui le précède est normale et en particulier le nourrisson poursuit sa prise de poids ; on ne trouve donc pas de facteur extrinsèque expliquant la grande variation dans les dates de début ;
- Cette diversité du comportement des différents nourrissons en face d'une même maladie se retrouve donc dans la chronologie et dans la plus ou moins grande richesse initiale des troubles cliniques.

III.- EVOLUTION CLINIQUE

L'enfant entre dans une maladie dont la chronicité est désespérante.

A.- SIGNES GÉNÉRAUX

1.- ANOREXIE

La subjectivité d'un tel symptôme explique qu'il ne soit signalé que neuf fois au cours de l'évolution.

2.- HYPOTROPHIE

- Staturale : la taille n'est notée que 5 fois, elle est normale.
- Pondérale : elle est fréquente.
  - L'affection débute souvent par une "cassure" de la courbe de poids et, si les parents ne l'ont pas toujours remarquée au tout début, par contre, l'examen lors de l'hospitalisation signale une perte de poids dans 26 cas (55 %)
  - Finalement, elle intéresse 35 nourrissons, soit 74 %, et la cachexie terminale se rencontre 32 fois (68 %).

3.- FIEVRE

Pratiquement toujours présente à un moment donné (72 % des cas) elle n'est jamais isolée et trouve une explication dans les infections bactériennes ou mycosiques. Une ostéomyélite évolua toutefois sans fièvre.

Par contre, si son allure parfois septicémique correspond cinq fois à l'isolement d'un élément figuré à l'hémoculture, ce n'est pas la règle.

4.- VITESSE DE SEDIMENTATION

Pratiquée chez 10 nourrisson, la vitesse est diminuée 7 fois et augmentée 3 fois.

B.- DIARRHÉE ET TROUBLES DYSPEPTIQUES

a.- Les vomissements

sont peu fréquents (12 observations) malgré la multiplicité des facteurs émétisants : toux et muguet pharyngés.

b.- La diarrhée

est un maître-symptôme :

- Elle ouvrait déjà la scène, 14 fois; on la retrouve :

. 19 fois au premier examen hospitalier,
. 33 fois en cours d'évolution,
. 7 fois elle apparaît à la phase terminale et dans ce cas sans agent causal évident.

Au total : 36 enfants auront la diarrhée (77 %). Mais les selles sont précisées explicitement normales que 6 fois seulement.

- Sa fréquence, sa chronicité, sa résistance aux régimes et aux médicaments ont fait rechercher dans toutes les observations un facteur déclenchant :

1.- Un germe figuré :

10 fois la coproculture isole soit un colibacille, soit un proteus ou un staphylocoque doré ;

2.- Une levure :

10 fois on trouve un Candida albicans, associé, dans 4 cas, à un entérobacteriacé ;

3.- Un enterovirus :

1 fois on isole un virus poliomyélitique.

Mais, pour ces maigres résultats, il fura fallu répéter les coprocultures de très nombreuses fois au cours de chaque évolution, sans oublier que, d'une part, elles resteront négatives chez plusieurs enfants et que, d'autre part, ces derniers sont en milieu hospitalier.

4.- Un syndrome de malabsorption :

Un tel syndrome s'accompagnant de stéatorrhée a été observé par SACREZ et GITLIN.

5.- Un déficit des selles en gammaglobulines :

Etudié dans notre observation N°1, il semble exister.

C.- CANDIDASE

Elle représente l'étiologie exclusive des mycoses rencontrées dans l'alymphocytose ; en début d'évolution, on signale parfois la présence isolée de "levures" ; la découverte ultérieure de chlamydospores laisse à penser qu'il s'agit de filaments pseudomycéliens de Candida albicans.

Sa fréquence fait du muguet un symptôme important de l'affection ; rencontré 16 fois au premier examen, il sera présent chez 21 nourrissons au cours de l'évolution (44 %).

Une fois présent, il persistera pratiquement toujours jusqu'au décès, entravant l'alimentation, aggravant la diarrhée et surtout la Candidase va être sujette à une extension progressive que ne peuvent enrayer les traitements antifungiques locaux et généraux.

D.- LOCALISATIONS INFECTIEUSES VIRALES ET PARASITAIRES

43 enfants font une infection bactériennes, virales ou parasitaires (91 %). Parmi les 4 nourrissons épargnés, on compte 2 décès par Candidase (Observations N° 11 - 33) et 2 cas douteux dont l'absence de vérification ne permet pas de rattacher le tableau de pneumopathie terminale à une surinfection. Les deux premiers n'ont pas l'excuse du temps puisqu'ils moururent à 6 et 16 mois.

1° - INFECTIONS BACTERIENNES

- 26 enfants (57 %) présentent, en cours d'évolution ou sont emportés par une infection ; parmi ceux-ci, il faut décompter 5 béoégites mortelles, dont 2 associées à une pneumatose de Carinii et 2 à une Candidase.

- Le plus souvent, les germes déterminent un foyer clinique dont la localisation est très variable :

a.- Rhinopharyngée :

C'est la plus fréquente; les rhino-pharyngites et les angines ulcéronécrotiques sont souvent révélatrices.

b.- Bronchopulmonaire : 39 fois, soit 83 % des cas ;

37 fois, la phase terminale se caractérise par un tableau d'insuffisance respiratoire (78,5 % des cas).

Il est donc normal que la toux soit signalée dans 26 observations; par contre, ses caractéristiques, à savoir sa précocité d'apparition, son allure coqueluchoïde la singularisent et évoquent de prime abord, associée à la diarrhée, une mucoviscidose qu' infirme rapidement le test de la sueur.

Lorsqu'elle existe, elle est synonyme de bonrchopneumopathie dans 88 % des cas, que cette dernière soit diagnostiquée clinique ment et radiologiquement du vivant du malade (19 cas) ou reconnue à la vérification (4 fois). Elle restera isolée chez 3 nourrissons.

c.- Auriculaire : Les otites sont très fréquentes ;

d.- Cutanéo-muqueuses : Les descriptions trop imprécises ne permettent de retenir que les aboès sous-cutanés et les dacryocystites : 4 cas.

e.- Osseuse : Très rare, cette localisation n'est retrouvée qu'une seule fois dans l'Observ. N°18; il s'agit d'une ostéomyélite du fémur, apyrétique et avec leucopénie (4.400 et 4.300 G.B./mm3).

Toutes ces infections bactériennes sont traînantes, résistantes aux antibiotiques; elles s'aggravent spontanément et dans les rares cas de rémission, elles finissent par récidiver. Tous les types de germes se rencontrent, le bacille pyocyanique avec prédilection.

La Bécégite mortelle tient une place à part. La lésion vaccinale est escharrotique, ulcérée, souvent sèche; il existe souvent une infiltration oedémateuse périphérique sans réaction inflammatoire typique; chez cinq enfants, elle s'accompagne trois fois d'une adénite satellite. Enfin, l'interférence d'une surinfection est élevée :

- 2 fois à Pneumocystis Carinii
- 2 fois à Candida albicans.

2° - INFECTIONS VIRALES

Neuf nourrissons lymphocytophtisiques sont décédés dans un très bref délai (de 4 à 16 semaines; 2 mois en moyenne) de vaccine extensive. Cette susceptibilité au virus vaccinal est bien connue; par contre, l'absence d'autres surinfections virales reste singulière, au virus herpétique en particulier, d'autant que ce dernier fait partie du même subphylum que le Pox-virus.

3.- INFECTIONS PARASITAIRES

Malgré la rareté générale de la surinfestation au Pneumocystis Carinii, on la rencontre,ici, dans 7 cas : 15 %.

E.- CONVULSIONS - SYNDROMES MÉNINGÉS

L'inconstance de la découverte d'une étiologie en fait un chapitre à part.

a.- Convulsions : elles sont notées dans 5 observations.

Observation N& 19 : à la suite d'un vaccin contre la poliomyélite

Observations N°11 - 14 - 41 et 42, sans explication.

b.- Syndromes méningés : Ils sont notés dans 3 observations :

- une méningite à Candida Albicans (Observ. N°17)
- une méningite à Streptocoque viridans (Observ.N°34)
- un syndrome méningé clinique cryptogénétique (Obs.N°24)

F.- SIGNES CUTANÉS

1.- AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES

Neuf dermatoses surviennent très précocément. Le qualificatif d'eczématiforme est le plus souvent employé ; deux fois celui de séborrhée surinfectée (LEINER - MOUSSUS ? ...); une fois celui de parakératose. La recherche d'une éosinophilie sanguine ne permet pas de conclure sur le type de l'exanthème; dans trois cas, elle dépasse nettement 5 % et pourrait peut-être plaider en faveur de l'eczéma.

Dans une seule observation (N°k15) on retrouve associés, à distance, "eczéma" et exanthème morbiliiforme.

2 .- L'EXANTHEME MORBILLIFORME

L'origine de ce curieux exanthème est bien énigmatique.

a.- Il précède la mort dans 42,5 % des observations : 20 cas ; parfois de quelques heures; parfois de 2 ou 3 jours ; ailleurs d'une semaine. Il est constamment présent dans nos observations personnelles et celle de leur frère :

- Observ. N°1 : Il persiste 8 jours, jusqu'à la mort ;
- Observ. N°2 : " " 12 " , " " "
- Observ. N°25 : " 4 " , mais disparaît la veille de l'exitus.

b.- Il est constitué de macules nummulaires ou lenticulaires, érythémateuses, chaudes et congestives, souvent un peu en relief, non prurigineuses, autant autant que l'on puisse en juger ; tantôt elles débutent à la face, tantôt elles sont généralisées d'emblée.

Malgré l'aspect très morbilliforme, il existe certaines particularités :

- Il est volontiers confluent et le devient rapidement en quelques heures, dessinant de larges placards très chauds, à contours polycycliques ou en carte de géographie ou encore circinés.
- Il s'accompagne volontiers :
  - d'une infiltration oedémateuse qui le déborde, tantôt succulente, tantôt ferme, réalisant un véritable sclérème.
  - d'un aspect érythrosique, qui lui est distinct, mais peut le précéder; lorsque les deux types cutanés sont simultanés, l'ensemble peut prendre l'aspect d'une grande érythrodermie sans signe de NICOLSKI.
  - par contre, il ne s'accompagne que très rarement d'un énanthème à type de glossite érythémateuse.
- S'il est congestif à la vitropression, au bout de quelques jours, celle-ci décèle un fin réseau de capillaires qui évoquerait, en moins intense, ce qui se voit dans le masque des carcinoïdes ; ce fond donnerait à cet exanthème sa coloration d'un rouge soutenu.
- Très labile, il peut pâlir, voir disparaître aussi vite qu'il est apparu, laissant parfois derrière lui l'infiltration oedémateuse et un aspect ichtyosiforme des téguments (papier huilé).
- Enfin, dans deux observations (N°22 et 25), il fut précédé de réactions vaso-motrices paroxystiques, qui lui furent soudées ou non, évoquant le "flush" de la sérotonine.

3.- L'ICTERE

Un ictère cutanéo-muqueux est noté trois fois au cours de deux vaccines extensives (N°38-42) et d'une bécégite (N°45).

G.- ORGANES LYMPHOÏDES ET ANNEXES

1.- GANGLIONS : Leurs caractères sont signalés dans 32 Observations.

- Chez 19 enfants (40 %), aucun n'est palpable. Il faut souligner l'observation très intéressante (N°25) où les ganglions retrouvés aux examens successifs pendant les six premiers mois, deviennent impalpables un mois après deviennent impalpables un mois après l'apparition d'une lymphopénie.
- 13 fois ils sont perçus, dont 4 fois en grains de plomb et par 3 fois satellites, soit d'un vaccin antivariolique (N°42), soit du B.C.G. (fistulisé N°44) (incisé, N°46).

2.- AMYGDALES :

Cinq fois absentes ou à peine visibles.

3.- RATE :

Ses caractères cliniques sont précisés dans 23 Observations ; 17 fois, elle n'est pas palpable.

4.- THYMUS :

Les auteurs font rarement état de la silhouette vasculaire sur les clichés thoraciques ; cinq fois, le pédicule vasculaire apparaît très étroit de face et le profil confirme l'absence d'ombre thymique normale.

5.- FOIE : Neuf hépatomégalies sont notées; mais le ballonnement abdominal, les troubles respiratoires et le retentissement cardiaque éventuel retirent de leur signification dans l'optique de la maladie.

IV.- EVOLUTION CHRONOLOGIQUE

Durée de vie en jours : cf. Tableau

Durée de vie et d'évolution clinique en mois : cf. Tableau

1.- DUREE DE VIE :

a.- Durée moyenne des alymphocytoses non traitées : 12 mois (376 jours)

b.- Durée moyenne des alymphocytoses "traitées" : 6 mois ½ (196 jours)

2.- DUREE D'EVOLUTION CLINIQUE (du premier symptôme au décès) :

a.- Durée moyenne des alymphocytoses non "traitées" : 5 mois (153 jours)

b.- Durée moyenne des alymphocytoses "traitées" : 3 mois (96 jours).

(+) - L'oBs.32 est exclue : décès survenu en dehors du milieu hospitalier et sans vérification anatomique.

B.- ETUDE BIOLOGIQUE

I.- HEMOGRAMMES

1°.- ERYTHROCYTES :

a.- MATERIEL :

Sur 46 hémogrammes, 22 fois, la numération des hématies est détaillée avec 8 fois le dosage de l'hémoglobine ; 13 fois le taux d'hémoglobine est donné isolément.

Le chiffre de base à partir duquel il y existe une anémie est celui de WINTROBE cité par NAJEAN et J. BERNARD : 3.800.000/mm3.

b.- RESULTATS : (28 cas)

1.- Pas d'anémie	9 cas	
2.- Anémie pendant toute l'évolution	2 cas	hypochromes : 3 fois
3.- Anémie secondaire	5 cas	
4.- Hypochromie isolée - absence	4 cas	
- constante	1 cas	
- initiale	4 cas	
- secondaire	3 cas	

Sur 28 lymphocytophtisies non traitées, on note une anémie dans 25 % des cas, contre un total de 26 %. Il existe une anémie ou une hypochromie dans 53,5 % des cas.

2°.- LEUCOCYTES

a.- MATERIEL

: 46 formules blanches

Les chiffres de référence sont tirés de BLACKFAN et DIAMOND, à savoir :

- Leucocytes : leucopénie en dessous de 5.000 éléments/mm3
- Polynucléaires neutrophiles : minimum requis de 3.325 él./mm3
- Polynucléaires éosinophiles : maximum toléré : 285/mm3
- Monocytes : maximum toléré : 3.150/mm3 les 15 premiers jours
  665/mm3 les jours suivants.
- Lymphocytes : le minimum physiologique serait de 3.000/mm3.

L'expérience prouve que le nourrisson normal présente parfois une lymphopénie franche. On peut admettre que :

- au-dessus de 2.000 éléments/mm3 la lymphocytose est subnormale,
- au-dessous de 1.000 éléments/mm3, la lymphocytose est franche,
- entre ces deux valeurs, seule l'évolution donne toute sa signification à la lymphopénie.
- Plasmocytes : à ces âges, c'est plus leur présence que leur absence qui est normale.

b.- RESULTATS

I. LEUCOCYTOSE : (44 hémogrammes exploités)

1° - Leucocytose Normale (entre 5 et 10.000) et permanente :

. Cas non traités : 27 %, soit 12 cas.
. Cas non traités et traités : 33 %, soit 15 cas.

Le chiffre est normal,

. soit par augmentation des neutrophiles : 10 fois
  des cellules-souches : 1 fois
. soit par taux normal des lymphocytes : 1 fois.

2° - Hyperleucocytose permanente : (dépassant 10.000)

. Cas non traités : 6,5 %, soit 3 cas.
. Cas non traités et traités : 11 % soit 5 cas.

L'hyperleucocytose est en rapport avec une éosinophilie élevée dans deux cas.

3° - Leucopénie permanente (inférieure à 5.000)

. Cas non traités : 11 % soit 5 cas.
. Cas non traités et traités : 13,3 % soit 6 cas.

La leucopénie est consécutive :

- à la lymphopénie : 5 fois
- à la neutropénie : 5 fois.

4° - Leucopénie initiale transitoire :

. Cas non traités : 9 % soit 4 cas
. Cas non traités et traités : 14 % soit 6 cas.

Si la lymphopénie est deux fois inconstante, par contre, la neutropénie est constante.

5° - Leucopénies secondaires :

. Cas non traités : 23 % soit 10 cas
. Cas non traités et traités : 26,5 % soit 12 cas.

en rapport avec une lymphopénie : 9 fois
avec une neutropénie : 8 fois.

II - GRANULOCYTES :

1° - Polynucléaires neutrophiles :

. La neutropénie s'associe ou détermine la leucopénie 17 fois
. 1 fois (Obs.N°12) elle est isolée et initiale; la leucocytose est équilibrée par une myélémie et une éosinophilie importantes.

2° - Polynucléaires éosinophiles : (34 hémogrammes exploitables)

. Il existe une éosinophilie dans 38,5 % des cas non traités (10 cas)
. contre 40 % parmi les cas non traités et traités.

III - MONONUCLEAIRES :

L y m p h o c y t e s :

1° - Taux des Lymphocytes à la période initiale :

. Sur 46 chiffres relevés, on constate :

- Lymphopénie : 35 fois (76 %)
- Lymphocytose normale : 11 fois (24 %)

. Le degré de lymphopénie est variable :

- exceptionnellement nulle : Observ. N°21
- le plus souvent entre 400 et 1200 Lymphocytes
- 6 fois le chiffre varie de 1568 à 1888 :
(Observ. N° 17 - 30 - 34 - 37 - 38 - 41).

2° - Taux relevés au cours de l'évolution des cas non traités :

. Lymphopénie : 25 fois/27.
. Lymphocytose normale de bout en bout : 2 fois/27 (Obs.26-27).

3° - Aspects évolutifs des lymphopénies existantes :

- S'aggravent : Cas non traités 12/26
  Cas non traités et traités 13/35
- Restent étales : Cas non traités 12/26
  Cas non traités et traités 18/35
- S'améliorent : Cas non traités 2/26
  Cas non traités et traités 4/35

M o n o c y t e s : (29 hémogrammes exploitables)

Chiffre normal : ..... 15 fois
augmenté : ..... 5 fois
diminué : ..... 9 fois

P l a s m o c y t e s :

Présents : 5 fois.

IV.- PLAQUETTES :

Deux fois diminuées.

II.- MYELOGRAMME

a.- MATERIEL :

Pratiqué chez 22 nourrissons.

Si le taux normal des éléments des différentes lignées est connu, celui des plasmocytes est plus discutable ; pour affirmer leur absence, le décompte devrait porter sur 5.000 éléments.

L'étude de STEINER (183) portant sur 50 enfants normaux et 6 enfants hypogammaglobulinémiques, permet de conclure que la présence de plasmocytes n'est pas constante et que son absence n'a pas de signification réelle avant l'âge de 5 ans.

Cependant, GOOD et CAMPBELL donnent comme chiffre moyen (sur 5.000 éléments) 4,5 plasmocytes avant cet âge ; BRIDGES (35) a démontré qu'ils étaient absents pendant les cinq premiers jours de la vie.

1.- Trouble constaté au premier examen. 2.- Trouble survenu secondairement en cours ou en fin d'évolution. Le syndrome terminal est marqué par l'astérisque (*)

SYMPTOMES EVOLUTIFS

b.- RESULTATS :

1.- Lignée érythroblastique : Hypoplasie isolée : 5 fois; 3 fois, elle explique l'anémie; 2 fois les G.R. circulants sont normaux.

2.- Lignée granulouse :

- Aplasie : 2 cas (1 fois d'emblée; l'autre secondaire)
- Hypoplasie : 8 cas (2 fois initiales)
- Normale : 8 cas
- Hyperplasie : 1 cas (avec myélémie élevée)
- Envahissement histiocytaire : 2

3.- Leucocytes hyalins :

a - Lymphocytes : diminués : 6 cas (1 fois avec une lymphocytose périphérique normale : Observ.21)

normaux : 10 cas
augmentés : 3 cas.

b - Plasmocytes : 9 fois présents (normaux : 6; diminués : 2, augmentés : 1)

AU TOTAL :

1.- 93,5 % des enfants auront eu une lymphopénie en fin d'évolution, le chiffre des lymphocytes restant normal dans 6,5 % des cas.

. Mais au premier examen 76 % seulement sont lymphopéniques :

. 17,5 % ne le deviennent qu'en cours d'évolution, ce qui veut dire que 10 petits malades présentant les symptômes cliniques de l'affection ont une lymphocytose normale.

. En cours d'évolution, 37 % voient leur lymphopénie s'aggraver, mais avec une incidence 4 fois plus grande chez les non traités.

Enfin, la lymphopénie est présente dans 83 % des formules leucopéniques.

2.- 25 % des lymphocytophtisiques ont une anémie. A son origine, on retrouve, dans 3 cas, une hypoplasie médullaire, dans 1 cas, la possibilité d'une hémorragie foetomaternelle.

3.- La leucocytose est diminuée dans 43 % des cas non traités, normale ou augmentée dans 33,5 % des cas non traités.

4.- Une granulopénie existe dans 52 % des cas et se retrouve dans 87,5 % des formules leucopéniques.

5.- Eéosinophilie est augmentée dans 38,5 % des cas non traités.

Il faut enfin signaler l'absence de parallélisme entre les taux sanguins et médullaires des lymphocytes comme des plasmocytes.

III.- BIOPSIE GANGLIONNAIRE

- HITZIG la pratique chez deux nourrissons (Observ. N° 5 et 6).

L'aspect histologique est celui d'une alymphoplasie.

IV.- BIOPSIE RECTALE

- FIREMAN (Observ.N°35) note une disparition des plasmocytes.

III.- EXAMENS IMMUNOLOGIQUES, SERIQUES ET CELLULAIRES

A.- IMMUNOGLOBULINES

- STIEHM et FUDENBERG (184) ont établi les valeurs des différentes immunoglobulines aux divers âges (Cf tableau p.)

1° - ELECTROPHORESE SUR PAPIER :

- Elle est pratiquée dans 30 observations.
- Résultats du taux des gamma-globulines :

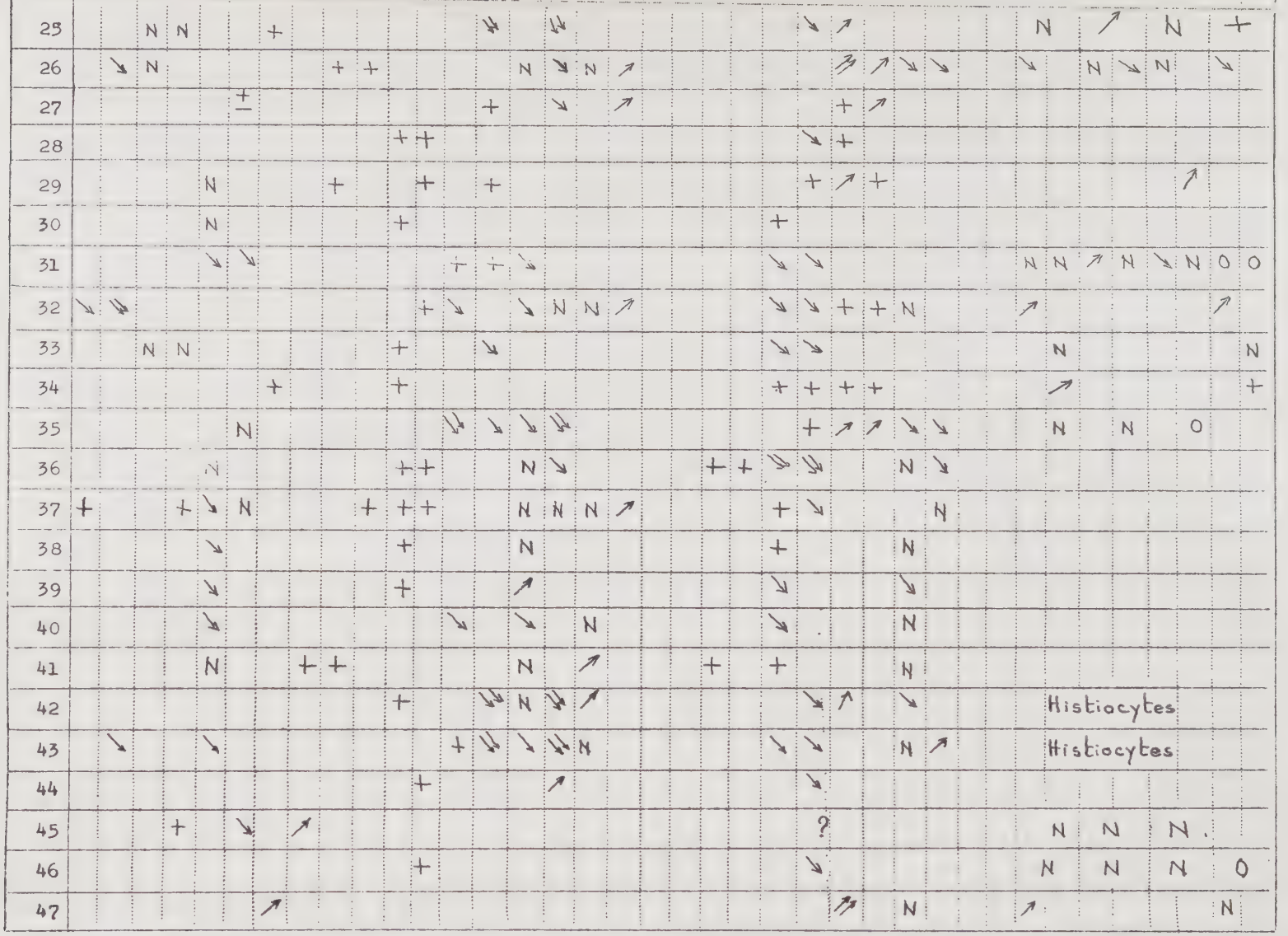
. Normal ..... : 3 cas	Nul : ..... 6 cas
. Fortement diminué : .. 20 cas	Non précisé : ..... 1 cas

Il existe une hypogammaglobulinémie dans 86,5 % des cas.

2° - IMMUNOELECTROPHORESE :

- Elle est effectuée chez 27 nourrissons.
- Résultats :

- Immunoglobulines normales : ..... 2 cas
- Hypo ou Agammaglobulinémie : ..... 18 cas
- Dysglobulinémie : ..... 7 cas



1) L'élément est présent : + ; Normal : N ; Augmenté : ↗ ; Très augmenté : ⇗ ;
Diminué : ↘ ; Très diminué : ⇘ ; Absent : O .

2) La colonne "1" correspond au chiffre initial ; la colonne "2", aux chiffres en cours d'évolution.

	G. R.						G. B.								P.N.		P.E.		P.B.		Myélémie		Lymphocytes				Mono		Plasmo		MYELOGRAMME							
	< 3 m8		> 3 m8		Hb		> 15000		15000 à 10.000		10.000 à 5.000		< 5000										↘		Normal						Lympho.		Erythro		Granulo		Plasmo	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1		+	+				+			+					↘	N	↗	↗			↗	O	+	+			N	N	+	+	↘	↘	↘	N	↗	↗	↘	N
2			↗	N			+						+		↗	↘	N	↗		N		+	+	+			N	↗	O	+		N		↘		N		+
3					N	N					+			+	↘			N					+	+			N											
4					↘							+	+		↘		N						+	+			↘										
5											+												+	+														
6								+			+												+		↗													
7												+	+		↘	⇉					+	⇗	+			N	N	↘										
8			N	N							+	+			↗	N	N	↗	+	O			+	⇘			↘	↘										
9	↘	↘			↘	↗							⇉	⇉	⇉	⇉							+	+							↘		↘		O			
10		↘	N								+	+			N	N	N	↗			+	+	+	↘			N	↘										
11			N	N							+	+			N	N	N	N			+	+	+	+			N	↗		+								
12			N	N							+			+	↘	N	↗	⇗			↗	+	+	↘			↘	↘	O	O	N		N		N		N	
13									+					+									+	+														
14		+			N						+			+		↘		↗						+	+			↗			N		N		↘			
15											+												±						O									
16																							+															
17			N	N				↗						↘		↘	↗	N	N				+	+			N	↘										
18			N	N	N	↘								↘	⇘	N	⇘	N				±		+	+			N	N										
19		↘	N		N	↘		↗						+		↘	↗	N	N	N	N	+	+	+	+		+	↘	↘	+	+	↘							O
20			N	N		↘			+	+					↘	N	N	↗	N	N	+	+		+	+	↗												
21			N	N							+			↘	↘	⇘	N	N	N				+	⇗				↗	⇗			↘		N		N		O
22			N	N							+			+	N	N	O	O	O	N			↘	⇘			↘	N			N							O
23	↘			N		↘					N	N				N		N						+	+			N			↘			↘				
				↘									⇘	⇘	⇘	⇘							⇘	⇘			↘	↘		+								

Parmi ces 7 cas de Dysglobulinémies, on rencontre 5 types de profil :

Ig G	Ig A	Ig M	N° Observation :
diminuée	normale	augmentée	26
diminuée	nulle	augmentée	32 et 35
diminuée	augmentée	nulle	34
normale	normale	nulle	40
normale	nulle	normale	2

Ces dissociations se multiplient dans la littérature au prorata des années ; le dernier profil peut du moins trouver une explication : la β_2^M globuline à un taux normal pourrait migrer avec une rapidité du type gamma, phénomène contre lequel POLONOWSKI et Coll. (163) mettent en garde. Sans donner d'explication au taux élevé d ' IgM, du moins peut on ne pas se laisser abuser par le pseudo trait normal de l'IgG.

La confrontation des deux méthodes qui n'est cependant pas le fait de toutes les observations permet de dépister une hypogammaglobulinémie partielle ou complète dans 92 % des 37 cas où elle ont été pratiquées.

B.- ANTICORPS CIRCULANTS

. 1.- Isoagglutinines : recherchées 15 fois, elles sont absentes.

. 2.- Anticorps vaccinaux :

Leur recherche dans les cas sans traitement étiologique est effectué 10 fois ;

. Deux fois (Observ. N°37 et 40), des anticorps neutralisant le propre virus vaccinal de l'enfant sont retrouvés : mais d'importantes quantités de sang hyperimmunisé avaient été transfusées.

. Dans les autres cas, elle reste négative.

. 3.- Différents séro-diagnostics furent tous négatifs, sauf un taux d'agglutination pour le Candida à 1/16, après des transfusions (Observ.N°12) et un résultat positif pour le virus APC (N°33, également transfusé).

VALEURS DES TAUX SERIQUES NORMAUX DES IMMUNOGLOBULINES DONNEES par STIEHM E.R. et FUDENBERG H.H. 1966

	IgG (mg/100 ml) ou 7 S γ_2	IgM (mg/100 ml) ou 19 S γ_1	IgA (mg/100 ml) ou 7 S γ_1	T O T A L
Nouveau-né	1031 ± 200	11 ± 5	2 ± 3	1044 ± 201
1 à 3 mois garçons	416 ± 110	31 ± 13	28 ± 22	475 ± 160
1 à 3 mois filles	471 ± 136	29 ± 9	16 ± 6	516 ± 131
4 à 6 mois garçons	403 ± 132	48 ± 16	30 ± 21	481 ± 154
4 à 6 mois filles	448 ± 220	41 ± 17	27 ± 17	516 ± 240
7 à 12 mois garçons	648 ± 245	52 ± 16	41 ± 20	741 ± 266
7 à 12 mois filles	667 ± 200	56 ± 28	34 ± 15	757 ± 225
2 ans	762 ± 209	58 ± 23	50 ± 24	870 ± 258
3 ans	892 ± 183	61 ± 19	71 ± 37	1024 ± 205
5 ans	929 ± 228	56 ± 18	93 ± 27	1078 ± 245
8 ans	923	65	124	1112 ± 293
11 ans	1124	79	131	1334 ± 254
16 ans	946	59	148	1153 ± 169
Adulte	1158	99	200	1457 ± 353

N° Obs.	ALLERGIE SPONTANEE	Eosinophilie	IMMUNOGLOBINES									ANTICORPS CIRCULANTS										
			Electrophorèse sur papier						Immuno-électroph.			Isoagglutinines			Vaccinaux							
			Alb	α_1	α_2	β_1	β_2	γ	IgA	IgM	IgG	Groupe	Anti-A	Anti-B	Diphté	Tétan	I	II	III	Typh	Vac
1	Eczéma ?	+ +			N				↘	O	N	A+									
2		+	N	N	N	N		N	O	N	N	O+									
3								↘	↘	↘	↘	A		O							
4								↘			↘	A+		O							–
5									G	O	G										
6	Seborrhée ?								O	O	O				après Greffe						
7								↘	C	O		O	O	O						—	
8		+	↘	N	N	↘		↘	↘	↘	↘	O+	½	1							
9									↘	↘	↘	O –									
10		+																			
11		N																			
12		++																			
13																					
14		+										O+									
15	Eczéma ?																				
16									↘	O	↘										
17	Eczéma ?	N	N	N	↗	↗		O	O	O	O	O+	O	O							
18																					
19	Allergie hémorragique Eczéma	N						↘	O	O	↘	A+		O							
20	Eczéma	+						↘	G	O	↘	O+	O	O							
21			N	N	↗	N		O	↘	↘	↘										
22			N	N	↗	N		↘	O	O	↘	B+	O								
23		N	↘	N	N	N	N	↘													
24																					
25			N	N	↗	N		N	↘	↘	↘	O –									
26	Parakératose	++							N	↗	↘	O	Traces	O							
27		+						O													
28			↘	N	N	N		↘													
29	Séborrhée		↘	N	N	N		↘	O	↘	O	O	O	O	—						
30			↘	N	N	↘		↘	O	↗	↘				—						
31													O	O						—	
32		+							O	↗	↘	B+	O								
33									N	N	N										
34			↘	↗	↗			↘	↗	O	↘	A		O		—	—	—			
35								↘	↘	↗	↘	O	O	O							
36			N	↗	↗	↗		O													—
37		+	N	N	N	N		O													+ (Tr.
38								↘													–
39			↘	N	N	↘		↘				A+		O							
40								↘	N	O	N										½ (S
41		+	↘	N	N	N		↘													
42		+	N	N	↗	N		N													
43		+	↘	N	↗	N		↘	↘	↘	↘										
44	Eczéma																				
45			↘	↗	↗	↘		↘													
46								↘		↘	↘										
47			↗	↗				O	O	O	↘										

	Séro-diagn.	TESTS CUTANES — Hypersensibilité retardée — Tubercl.	Candidine Spont	Candidine Transfert	DNFB-DNCB Spont.	DNFB-DNCB Transf.	Variés	GREFFE +Cutanée ++Thymique	CULTURE LYMPHOCYTES — Transformation	chimérisme Avt Trait.	chimérisme Ap. Trait.	LYMPHOCYTOSE Périfer.	LYMPHOCYTOSE Central	PLASMOCYTOSE Périfer.	PLASMOCYTOSE Central
								+ Rejet 10 ?	45%			↗		+	+
									0%			↗		+	+
			−	+	−	−		+ Pas de rejet				↗	0	0	0
												↗	0	0	0
								+ Pas de rejet	0%			↘	0	0	0
						=		+ Pas de rejet	0%			±			
			−	+	−				%		XX-XY	+	0	0	0
			−				Microbien = Histoplas: −	++ Rejet				↗	0	0	0
			−									↗	0		+
		−										↗	0	0	0
												↗		+	
	Candida Y/16 Flenner 1/40											↗			
	−											↘	0	0	0
		−										↗	0	0	0
												±		0	
												↗	0	0	0
	−	−										↗	±	0	0
												↗			
	−											±	±	+	0
	−											±	±	+	+
												↗	0	0	0
		−										↗	±	0	+
												↗			
												↗			
	−											↗	0	+	+
									60 - 77 %	XX-XY		↗			
									0% 0%			↗			
												↗			
					++							±	0	0	0
					+				0% 0%			N	0		0
	−	−					Histoplas:−					↗	±		?
	−	−										±		+	+
	BPC 1/80	−										↗	±	+	+
								+ Pas de Rejet				±			
	−											±	0	+	++
												↗	0	0	+
												↗	+		+
												N	0	0	0
												↗	0	0	0
												↗	0	0	0
												N	±	0	0
												↗	0	0	0
												↗	0	0	0
	−	−										↗			
		−													
		−													
		−										↗	0	0	0
		−										↗↗			

C.- RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ DU TYPE RETARDÉ

Réalisées dans un but diagnostic ou pour étudier l'immunité cellulaire, elles donnent pour résultats :

1.- Tests cutanés aux antigènes spécifiques :

Tuberculine : négatifs 11 fois/11 (dont 4 bécégites)
Histoplasmine : négatifs 2 fois / 2
Candidine : négatifs 4 fois/4, avant tout traitement.

2.- Tests aux antigènes non spécifiques : Dinitrofluorobenzène et Dinitrochlorobenzène (DNFB et DNCB) ;

. La technique en est exposée par GITLIN et Coll. (79)

. Résultats :

- réalisés 4 fois avant tout traitement, ils sont deux fois négatifs et 2 fois positifs (Observ. 29 et 30) alors que les résultats des isoagglutinines, des anticorps circulants vaccinaux et de la réaction de SCHICK sont négatifs.

D.- TESTS DE COOMBS :

Ils sont épisodiquement positifs dans l'observation de BRETON, faits également signalés par SCHALLER et FULGINITI. Soulignons que KELLUM, SUTHERLAND, ECKERT, PETERSON et GOOD ont pu, en 1965, provoqué une anémie avec test de Coombs positif chez le lapin par thymectomie et irradiation.

E.- GREFFES CUTANÉES

Une seule greffe cutanée homologue a été pratiquée avant tout traitement (Observ.N°34) : elle n'a pas été rejetée, comme normalement aux 10° - 14° jours.

F.- CULTURE DE LYMPHOCYTES EN PRÉSENCE DE PHYTOHEMAGGLUTININE

L'étude de la transformation des lymphocytes in vitro a été tentée dans 6 observations :

- dans 3 observations, avant le traitement : échec ;
- dans 3 observations qui n'ont pas fait l'objet d'un traitement étiologique :
  - Observ.N° 27 et 30 : échec ;
  - Observ.N° 26 : Les Lymphocytes circulants se sont transformés à 11 - 12 et 14 mois permettant de découvrir un chimérisme XX-XY, constitué pour une part de lymphocytes maternels.

C.- ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

I.- ORGANES LYMPHOÏDES

1°.- THYMUS

a.- VOLUME : Il est évalué 35 fois et est qualifié de très petit; bien souvent; les coupes sériées de l'atmosphère cellulo-adipeuse cervico-médiastinale ne peuvent pas le mettre en évidence.

. Dans les cas non traités, il est :

- atrophique : 25 fois sur 27,
- normal (pour HAMMAR et ANDERSON) ou hypertrophié (pour OLIVIER)

dans 2 cas/27.

. Au total, il est atrophique : 33 fois sur 35.

b.- CARACTERES HISTOLOGIQUES :

L'imprécision de nombreuses observations obligent à démembrer caractère par caractère. Les signes histologiques de l'alymphocytose, énumérés ci-dessous, ont été rencontrés :

	Non traités	Total
- Architecture conservée	8/8 fois	10/10 fois
- Perte de la différenciation cortico-médullaire	8/8 "	11/11 "
- Hyperplasie réticulaire	11/12 "	15/16 "
- Désertion des petits lymphocytes	22/22 "	27/28 "
- Absence de plasmocytes	2/3 "	4/5 "
- Absence de corpuscules de Hassal	18/19 "	23/25 "

Les corpuscules de Hassal sont présents :

- dans l'observation N° 9 : mais diminués en nombre et en taille ; ils gardent les caractères histochimiques du corpuscule "jeune".
- dans l'observation N°31 : sans précision.

c.- D'AUTRES MODIFICATIONS sont constatées :

. 4 fois une infiltration, 3 fois dans les cas non traités, à savoir : de Matzellen, de mastocytes ou d'histiocytes.

- 5 fois une fibrose, dont 4 cas non traités.
- 2 fois une dissémination miliaire du Bacille de CALMETTE et GUERIN, en contradiction avec la notion classique que les germes ne pénètrent pas le thymus (137); par contre, il n'est jamais rencontré de foyer d'autre origine bactérienne.

AU TOTAL :

1.- Il existe une atrophie thymique. Elle se différencie des involutions accidentelles par de nombreux caractères :

- l'absence d'interversion lymphocytaire cortico-médullaire ;
- l'absence d'infiltration à grosses cellules éosinophiles inversement proportionnelle à l'hypoplasie lymphocytaire ;
- l'absence d'augmentation de volume et de kystisation des corpuscules de Hassal et de néoformation de nouveaux corpuscules, bref de phénomènes de dégénérescence de ces derniers.
- l'absence d'apparition de phosphatases acides au niveau des cellules réticulaires.

On voit que si l'hypoplasie accidentelle post-infectieuse a en commun avec l'alymphocytose, la lymphocytopénie, la disparition de la différenciation cortico-médullaire et parfois la fibrose, elle s'en écarte par de nombreux caractères; d'autant que les infections sont volontiers génératrices de calcification des corpuscules de Hassal.

Enfin, la prématurité qui entraîne souvent une hypoplasie lymphoïde du thymus avec muguet intestinal, est riche en corpuscules de Hassal.

2.- La caractéristique majeure de l'atrophie thymique de l'alymphocytose est l'absence de corpuscules de Hassal, les autres signes étant plus contingents et l'absence de plasmocytes, banale chez le tout jeune (85, pp.71-84).

Malheureusement, on n'en connaît pas la nature exacte :

- résultante d'une hypertrophie de cellules du stroma. épithélial de la médullaire ?
- cellules épithéliales qui ont perdu leurs fonctions ?....

2°.- GANGLIONS

a.- Ils ne sont retrouvés nulle part, 5 fois.

b.- L'aspect classique de l'alymphocytose, caractérisé par :

- l'atrophie volumétrique ;
- l'architecture conservée avec épaississement de la capsule ;
- l'absence de follicules primaires et secondaires, et de centres clairs,
- l'absence quasi-complète de lymphocytes et de plasmocytes,
- l'hyperplasie réticulaire,

est réalisé : 17 fois/26 dans les cas non traités,
25 fois/34 au total.

c.- Neuf fois les ganglions sont de volume normal ou augmenté; on note alors :

- 6 fois l'aspect histologique caractéristique ;
- 2 fois il persiste des centres germinatifs quoique diminués ;
- 1 fois les plasmocytes sont plus nombreux que normalement (NEZELOF).

3°.- RATE

a.- Normale trois fois, dont deux fois chez un enfant non traité.

b.- Hypoplasie lymphoplasmocytaire caractéristique :

- 23 fois/29 dans les cas non traités ;
- 30 fois/37, au total.

Cependant, même dans ces cas, on note quatre fois la présence de plasmocytes et cinq fois celle de quelques corpuscules de Malpighi.

c.- Aspect histologique dissocié dans 4 observations :

- une plasmocytose élevée mais isolée,
- une hyperplasie réticulaire isolée,
- deux hyperplasies lymphocytaires.

4°.- TRACTUS INTESTINAL

a.- GRELE : Normal : 1 fois/28, mais l'appendice est alors hypoplasique ;
Aplasie lymphoplasmocytaire : non traité : 18/20.
total : 26/28.

Persistance de quelques lymphocytose en amas : 1 fois/28.

b.- APPENDICE :

Aplasie lymphoplasmocytaire : non traité : 19/20
total : 27/28

Persistance de quelques lymphocytes en amas 1/28

II.- MOELLE OSSEUSE

Véritable biopsie médullaire, les résultats prennent toute leur valeur :

1.- Normaux : 3 cas

2.- Hypoplasie diffuse ou localisée à la lignée granuleuse : 6 cas

(Hypoplasie des lymphocytes : 2 cas (3 au total)

3.- Hyperplasie : 3 cas.

4.- Panmyélophtisie : 5 cas non traités ; 6 au total.

Il existe une réticulose exclusive dans 1 cas
une infiltration histiocytaire : 2 cas.

Sur 19 examens post mortem de la moëlle, celle-ci est :

. Normale ou hyperplasique : 6 fois

. Aplasique ou hypoplasique (partiellement ou totalement) :

- 11 fois chez les enfants non traités.
- 13 fois au total .

III.- AUTRES ORGANES

1°.- FOIE

	Non traités	Total
- Foyers de nécrose	6 fois	10 fois
- Stéatose	11 "	12 "
- Hypertrophie des cellules de Küpffer	4 "	6 "
- Réaction inflammatoire lymphocytaire	3 "	3 "
- Bécégite	3 "	3 "

2°.- POUMON

	Non traités	Total
- Suppuration	4 cas	6 cas
- Pneumatose	6 "	7 "
- Candidase	7 "	7 "
- Dissémination du B.C.G.	3 "	3 "
- Réaction inflammatoire lymphoplasmocytaire	5 "	5 "

Cette dernière réaction, par contre, est constamment absente au cours des infections à pneumocystis carinii.

IV.- LESIONS DE CANDIDASE

Elles sont nécrotiques, très creusantes; elles sont plus ou moins étendues :

- cavité buccale, larynx, bronches, poumons, oesophage et estomac : 3 fois
- idem, sans lésions pulmonaires : 1 fois
- idem, sans lésions digestives mais candidase rénale : 1 fois
- Candidase pulmonaire isolée : 2 fois
- Candidase oesophagienne isolée : 2 fois

AU TOTAL :	Alymphocytoses non traitées	Total
1.- Atrophie thymique	92,5 %	94 %
Absence de corpuscules de Hassal	94,5 %	92 %
2.- Aplasie ganglionnaire	65 %	73,5 %
3.- Aplasie splénique lymphoplasmocytaire	79 %	81 %
4.- Aplasie lymphoïde du grêle	90 %	92,5 %
5.- Aplasie lymphoïde de l'appendice	95 %	96,5 %
6.- Hypo ou Aplasie médullaire	64,5 %	68,5 %
7.- Nécrose hépatique	21,5 %	29,5 %

N° Obs.	TRAITEMENT	CAUSE directe de la MORT	THYMUS: Poids en grammes	Architecture	# Cortic-Medull.	Lymphocytes	Plasmocytes	Reticulum	HASSAL	Sinus Lymph.	Infiltration	Particularité.	RATE: Taille	Architecture	Capsule	Follicules I°	Follicules II°	Lymphocytes	Plasmocytes	Reticulum	Sinus Lymph.	Taille	Infiltration	FOIE: Capsule			
1	Greffe thymus	Cachexie	1	N	O	↘	↘	↗	O				↙	N		±		±	↘	O				↘	N	N	
2	Moëlle	Cachexie	<1			O			O				O	N		O	O	O	O	O	↗			↙		O	
3	Greffe thymus	Respiratoire	<1			O			O							O	O	O	O	O	↗					O	
4	Moelle-Rate-Thym.	Cachexie	O										↙						↘		↗		Non inflam.			O	O
5	2 thym - 2 Moëlle	Cachexie																									
6	Thym-Moëlle-Foie	Respiratoire																									
7	Thym-Moëlle	Respiratoire	<1			O		↗	O				↙			O	O	O	O						+		
8	Thymus	PN Carinii	↘	N	O	O		↗	O			Fibrose	↘	N		O	O	O	↘			↗			O		O
9	Moëlle	Cachexie	1		O	±	↘	↗	↙		Mononuclée		↘	N		O	O	O	↘	↘			Mononuclée	N	O		
10		Respir - Cachexie	1,5										↙											↘	O		
11		Respiratoire	↘										↗			O	O	O	↘		↗	↘		↘	O		O
12		Cachexie																									
13	Sang	Respir. Cachexie	↘			O						Fibrose		N		O	O	O	O	+	↗	↗			↗		
14	Sang	Convulsions	↘										↗			O	O	O	O		↗				O		
15	Sang	Pn. Carinii	6		O				O			BCG	N			±	O										
16		Septicémie	1,7			↘		↗					↘			±				O	↗			↗			
17		Sept. Cachexie	1		O	↘	↘	↗	O				↙		↗	O	O	O	↘	O	↗	↗		↘	↗	O	
18	Sang	Respiratoire	2			↙			O				↙											↙		+	
19	Sang	Cachexie	0,7	N		↙	O	↗					O											↙		O	
20		Respiratoire	0,4			O		↗	O		Matzellen			N						↘	↗			↘		Nécrose	
21	Purée Leucocytes	Respiratoire	1,2	N	O	O		N						N		O	O	O	↘	O	↗	↗		↙			
22	Sang	Pn. Carinii	O													↘		O		↙	↗	↗				+	
23	Sang	Resp. Cachexie																									
24	Purée Leucocytes	Resp. Cachexie	1	N	O	O		↗	O			Fibrose	↗	N		O	O	O	↘				Plasmocytoïde	N			
25	Sang	Respiratoire	0,65	N	O	O		↗	O		Mastocytes		O											N		+	
26		Respiratoire	<3	N	O	O			O				↗					O	+				Histiocy. Fibro bl.	↗		O	
27		Pn. Carinii	4	N	O	O		↗	O			Fibrose	↘			O	O	O	↘	O	↗			↘		O	
28		Respiratoire	5			↘			O							↘			↘							↘	
29		Respiratoire	<1			↘			O							↙			↘					↗			
30		Pn. Carinii	1			↘			O							↙			↘								
31	Sang	Respiratoire	6			↘		↗	+ ?				↗		↗	O	O	O	↘		↗	↗		⇗		O	
32	Sang	Respiratoire																									
33		Respiratoire	1	N		O	+		O	↗	Histiocytaire		↗	N				+	↘	↗			Plasmocytaire	↗		N	
34	Envie ? →																										
35		Septicémie	↘	N	O	↘		↗	O			Fibrose	↘			+		O	±	↗			Plasmocytaire	N		+	
36	Sang	Respir - Cachexie											N					O	O	↗			Monocytes			+	
37	Sang	Respiratoire													*			O	N	N			Lymphocytes*				
38	Sang	Respiratoire														↘		O						↗		↘	
39	Rate - Foie	Dénutrition	O										⇙			O	O	O			↗			N		O	O
40	Sang	Respiratoire	↘			↘	O		O				↙					O	↘	O				↘		O	
41		Resp - Convulsions											↘↗					↘	↘	O	↗			↘			
42	Leucocytes	Resp - Convulsions	1			↘			O	↗			↘			O	O						Histiocytaires	N		+	
43	Leucocytes	Pn. Carinii	1,5			O		↗	O				O											N		↘	
44		Respiratoire							O																		
45	Sang	Cachexie											↘										Bécégite				
46		Pn. Carinii											N						↘				Bécégite				
47	Sang	—	4			O		↗	O			Bécégite	O											↘		O	±

RATE						ILEON			APPENDICE			MOELLE OSSEUSE	FOIE		POUMONS		AUTRES ORGANES									
LYH Follicule	PHO Billroth	Plasmocytes	Reticulum	Sinus	Infiltration	Peyer	Lymphocytes	Plasmocytes	Follicule	Lymphocytes	Plasmocytes	Amyg dales		Kupffer	Divers	Réac. inflamm.		Parathyroïde	Thyroïde	Surrénales	Pancréas	Reins	Coeur	Cerveau	Méninges	Greffon Thymique	"Lit"	Greffon Cutané	"Lit"
N	N	+	N	N		0	↘	0	0	↘	0				Stéatoses Nécroses	+	Alvéolite	N	N	N	N	N	N	N	N	Nécrosé	Histiocy	Nécrosés	Histiocy
0		0			Nécrose	0	0	0	0	0	0		Alymphocytose		Nécroses		Alvéolite	N				N			–				
↙ 0	0	0				0	0	0	0	0	0															Lympho ↓			
	↙		↗			0	0	0	0	0	↘		0 Lymphocyte		Nécrose		Abcès												
																	Abcès pyoc												
↙	↙								0					↗	Nécrose											Necrosé			
						0	↘		0	↘		0				↘	Carinii									Nec. adipeux			
0	0			↗	Mononuclée	0	↙	↙	0	↙	↙		Panmyélophtise Cell. Mononucléée	↗	Monocytes			N	N	N	N	N	N	?	N				
0	0	0		↗			↙						Réticulose exclusive		Stéatose		Candidose					N							
↙	↙	0		↗		0			0				Panmyélophtise		Stéatose	0	Candidose	?	N	N	N	N	N	N	N				
					Candida	0			0								Candidose												
0	0	+	N	↗		0			0				Normale	↗	Stéatose		Condensat					Oedematiés							
0	0		↗			0	0		0	0			Pammyelophtyse		Steatose		Pneumonie					Oedematiés							
		+			BCG										BCG	+	Carinii												
			↗												Nécrose		Alélectasie			Nec.				Ate.					
↙	↙	0	↗	↗	Collagene++	0	↘	0	0	↘	0		Hypoplasie		Stéatose		Mycose			↗	An.	Cndi.							
↙	↙	0	↗												Stéatose		Candidose		N	↗		Nécrosé							
↙	↙	0			Nécrose					↘	0	+	Hypoplasie		Stéatose		Broncho-pn.			↗									
↙	↙	+								↙	↘		Hypoplasie Bl.	↗	Necrose		Suppuration				Bncréatite									
			↗				0					0		N	N		Alvéolite			N		N							
↙	↘	+			Heta. myél.	+			+				Hypoplasie		Lympho	0	Carinii												
↙	↘		↗		{Plasmocytoïde 2 foyers bact.	0	↘		0	↘			Agranulocytose		Nécrose		Pneumonique				An.	An.		An.					
↙	+	+				0	±		0	±			Hypoplasie	↗	Stéatose		N		N	Σ	blast N	N	N	N						
↙	↗	0				0	↘	↘	0	↘		↘	Hypoplasique		Histioc Lymph.	+	Viral		Infiltration Lym-Histiocytaire										
↙	↙				N ↗ 0 {	N	↗	0	0	↘			Subnormale		Lympho		Carinii			N	N	N								
↙	↙																Cell. géantes												
↙	↙																Suppuration												
↙	↙																Carinii												
↙	↙		N			+	↘			?		↘	Hypoplasie	N	Nécrose		B.P. Bactér.		N	N	N	N	N	N					
↙	N				Réticulaire	0			0						↗	+	Candidose				N	N							
0	↗				Plasmocytaire	0	↘	0	0	↘	0	0	Hyperplasie																
0	0	↗			Monocytes										N	Q	Broncho-pn.			Hgie		N	N						
					Nécrose										Nécrose	+	Nécrose					Nécrose							
															Stéatose		Suppuration			N		An.	N	N					
					Monocytaire										N				N	N		N	N	Sub N					
↙	↘	0				0			0	↘				↗	Stéatose	0													
															Nécrose		Nécrose			Nécrose			R Lymphat.					
0	0		↗				0			0			Aplasique (Histiocytes)		↗		Candidose						Hgie					Nécrosés	
↙	↘				Monocytaire	0			0			0	Aplasique (Histiocytes)		↗		Carinii						Hgie						
					Bécégite										Bécégite		Bécégite			Bécégite		disséminée							
												0			Bécégite	0	acc. Carinii												
0						0			0				Normale		Stéatose		Bécégite	+	N	N	N			N						

D.- BILAN des THERAPEUTIQUES SYMPTOMATIQUES

A.- THÉRAPEUTIQUES COURANTES

1.- ANTIBIOTIQUES :

- Employés chez 35 enfants, ils se soldent à long terme par un échec constant.
- Neuf fois, l'enfant en tire un effet bénéfique transitoire :
  - que la lymphopénie soit sévère,
  - qu'à l'inverse, les chiffres de lymphocytes et de plasmocytes soient subnormaux.

2.- ANTIFUNGIQUES :

- Administrés 17 fois au cours de 21 candidases reconnues, ils sont inefficaces.
- L'inconstance du muguet au cours de l'alymphocytose, retire toute signification à sa prévention systématique dans deux observations.

3.- DERIVES DE LA THIOSEMICARBAZONE :

Prescrits dans 5 observations de vaccine extensive, ils restent impuissants à enrayer l'évolution.

4.- TUBERCULOSTATIQUES :

Employés 3 fois : 3 échecs.

5.- CORTICOTHERAPIE :

- Prescrite in extremis dans 5 cas à la période terminale, elle reste inefficace.
- Par contre, une corticothérapie au long cours est employée dans l'observation N°32, pour des crises de déglobulisation avec test de Coombs le plus souvent positif; apparemment efficace sur celles-ci, il est difficile de rapporter à son actif la longue survie de 4 ans ½.

  Les autres observations qui mentionnent un traitement par les corticoïdes correspondent à une survie de 264 jours contre 214 en moyenne.

6.- REHYDRATATION :

Elle rétablit transitoirement dans 13 cas la perte de poids, mais en aucun cas n'arrête l'évolution cachectisante dont le mécanisme est plus profond.

B.- Apports Sériques et d'Eléments figurés, étrangers

1.- Plasma : 8 fois

2.- Sang : 25 fois

Ils n'occasionnent ni prolongation, ni raccourcissement de la survie

3.- Purée de leucocytes :

Ses effets sont faussés par les transfusions de sang associées

. 3 fois les deux sont associées = survie raccourcie (174 j.)

. 1 fois seule.

C.- Gammaglobulinothérapie

- Gammaglobulines standards employées chez 31 enfants, dont 4 fois doublées de gammaglobulines hyperimmunes.
- Gammaglobulines hyperimmunes provenant de donneurs récemment vaccinés contre la variole, employées isolément chez deux enfants.

RESULTATS :

- Echec à long terme : 100 %
- Améliorations transitoires : 3 fois, consécutives à l'injection de gammaglobulines standards.

  Cette efficacité temporaire pourrait s'expliquer dans les cas où le déficit sérique porte uniquement sur les IgG, respectant les IgA et IgM. En effet, les ampoules du commerce ne contiennent que les premières.

  Mais, en l'occurrence, les sujets intéressés avaient tous trois un effondrement du taux des gamma-1-globulines, si bien que l'amélioration reste inexpliquée.

- Les gammaglobulines pourraient toutefois améliorer légèrement le score de survie qui, de 218 jours, passe à 296 jours sans elles.

AU TOTAL :

- Les thérapeutiques symptomatiques restent inefficaces en face d'un processus morbide qu'il est difficile de saisir. En effet, il est surprenant que des transfusions qui apportent properdine, β-lysine, complement et γ-globulines restent sans effet, contrairement à ce qui se passe dans la maladie de BRUTON qui comporte elle aussi, mais à un degré moindre, une hypo - plasie lymphoïde et une granulopénie fréquente.

N° d'Observation	ANTI MYCOS			A. B.			Thiosémicabb.	Tuberculost.															CELLULES				GREFFE		
	Local	Voie Générale	Résultats	Local	Voie Générale	Résultats			Résultat	Sérum	Plasma	Sang	Leucocytes	Résultat	Globulines Standard	Globulines Spécifique	Résultats	Cortic. Résultat	Durée de Vie (Jours)	Thymiques	Médullaires	Hépatiques	Splémiques	Thymique	Résultats	Durée de Vie Jours
1			?							+		+		0												
2			?											1+										29° j.	0	43j.
3			0																		1,5x10^9					22j.
4									0					1+	+		0							465°j.	0	510j
5		+					+														2x10^{12}		+		0	171j
6			0												+		+				2 Tr.			(158°j (188°j		187j
7				+		+				+					+					50°j		90°/105°		8°-90°	0	210j
8				+											+						50x10^6			210°j.	0	225j
9				+											+									238°j	0	270j
10	+		0		+	0									+		0				0,4x10^9				0	127j
11																			165							
12						0													180							
13																			150							
14						1+													127							
15						+													105							
16																			252							
17	+				1+														195							
18			0			0				+							0		210							
19						0													100							
20	+		0			0												0	585							
21			?			0												0								
22																			141							
23			0			0													360							
24																			315							
25			0			0													15							
26						0													218							
27	+		0			0													480							
28	+		0																157							
29						1+													95							
30																			195							
31						0													150							
32														0					850							
33														1+					1643							
34																			485							
35						1+								+					en vie ?							
36						0								0					330							
37						0								0					93							
38						0								0					145							
39	+		0																195			11°j.	11°j.		0	230
40			0			0								0					240							
41																			86							
42														0					260							
43														0					120							
44						0								0					165							
45						0								0					210							
46																			270							
47														0					175							

II.- ESSAI DE SYNTHESE

Cet essai de synthèse a pour but de fixer les limites du syndrome d'alymphocytose :

- en confrontant les différentes données fournies par l'analyse des observations, et partant, de les discuter;
- en lui assignant sa place nosologique, ce qui amène :
  - à préciser les symptômes qui en permettent le diagnostic précoce,
  - et à préciser numériquement les symptômes de l'alymphocyte avant tout traitement.

A.- CONFRONTATION ANATOMO - CLINIQUE et BIOLOGIQUE

1.- A PROPOS DE LA DATE DE DEBUT

1.- DATE DE DEBUT ET DUREE D'EVOLUTION

Comme le montrent leurs courbes comparées (Tableau) il n'existe aucun parallélisme entre les deux : un début précoce peut inaugurer une évolution très courte ou très longue ; un début tardif peut correspondre à une évolution qui tourne court immédiatement, ce qui d'ailleurs est la règle.

2.- PRECOCITE DU DEBUT ET DONNEES HEMATOLOGIQUES ET ELECTROPHORETIQUES :

a.- Corrélation avec les résultats de l'hémogramme :

Le démembrement de 44 cas montre que :

- Si le début est précoce, avant le 4ème mois, on trouve par la suite :
  - 5 fois un chiffre de lymphocytes normal, associé une fois à une neutropénie ;
  - 24 fois une lymphopénie associée 9 fois à une neutropénie et 8 fois à une leucocytose normale ;

. 13 fois une granulopénie, associée 5 fois à une lymphocytose normale.

- Lorsque le début est plus tardif :

. 5 fois, un taux de lymphocyte normal, 2 fois associé à une granulopénie.

. 1 fois une lymphopénie associée à un chiffre normal de neutrophiles,

. 7 fois un chiffre normal de granulocytes, associé 4 fois à une lymphopénie.

Dans la première alternative, on constate :

- 54,5 % de lymphopénies,
- 52 % de neutropénies.

Dans la seconde :

- 55 % et 22 %.

La neutropénie est moins fréquente dans les débuts tardifs ; la lymphopénie, elle, n'est pas significative.

b.- Corrélation avec les résultats de l'électrophorèse :

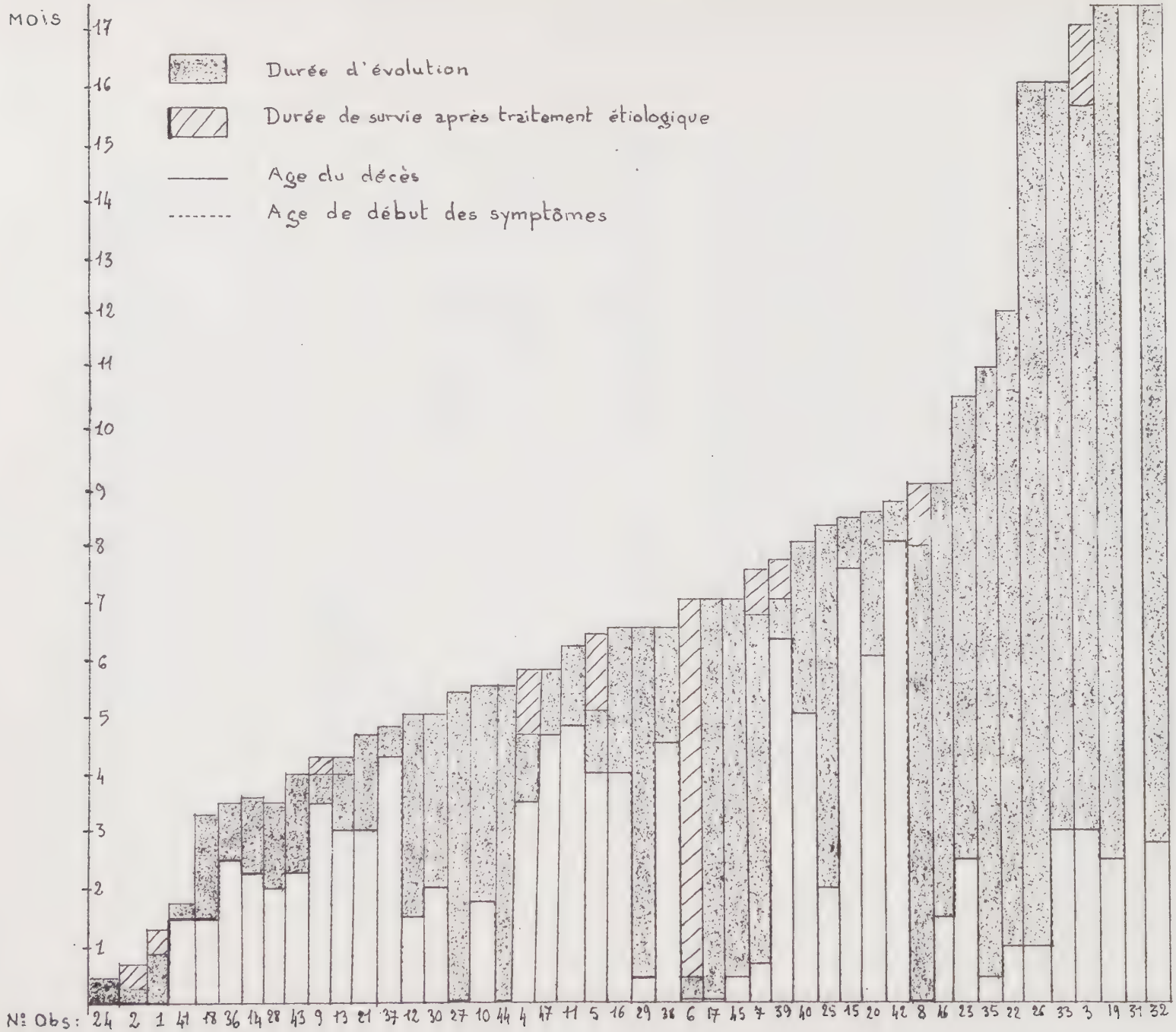
Six observations font état d'un déficit incomplet des immunoglobulines : 5 fois le début est précoce, voire très précoce.

Il ne semble pas y avoir de lien entre les deux données.

II.- A PROPOS DE L'HYPOTROPHIE PONDERALE

Très fréquente (74 % des cas), l'arrêt puis la perte de poids est aggravée par les troubles dyspeptiques inhérents ou non aux infections ; mais ceux-ci ne peuvent l'expliquer de façon satisfaisante :

- elle les précède fréquemment ;
- elle est déjà sévère alors que la diarrhée n'est pas apparue, et que, si les selles sont molles, on n'a pas démontré de façon catégorique une malabsorption,
- elle est corrigée parfois par les perfusions et les transfusions de sang, mais de façon transitoire, et reste évolutive dès l'arrêt de celles-ci.


MOIS
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Durée d'évolution
Durée de survie après traitement étiologique
Age du décès
Age de début des symptômes
N° Obs : 24 2 1 41 18 36 14 28 43 9 13 21 37 12 30 27 10 44 4 47 11 5 16 29 38 6 17 45 7 39 40 25 15 20 42 8 46 23 35 22 26 33 3 19 31 32

- elle conduit à un état d'athrepsie terminale, alors que, dans 26 % des cas, il n'y a ni diarrhée, ni vomissements, ce qui plaiderait encore contre une athrepsie d'origine infectieuse où existent d'habitude ces troubles dyspeptiques.

Ce qui est sûr : ces enfants se cachectisent ;
ils sont alymphoplasiques.

III.- A PROPOS DE LA DIARRHÉE

Présente dans 77 % des observations, son mécanisme est mystérieux.

a.- Dans 28,5 % des cas, on note une Coproculture positive :

- mais elle le reste rarement pendant toute l'évolution, à l'inverse de la diarrhée qui a incité sa demande ;
- le plus souvent, elle est négative, au milieu d'un tableau de troubles du transit anciens.

Avec A. HENNEQUET (135), il est permis de penser que la découverte d'entérobactériacés ou autre germe, est fortuite, et qu'il s'agit de surinfections de crèche.

b.- L'existence d'un syndrome de malabsorption est notée par plusieurs auteurs (77 - 23 - 172). Il est rarement étudié complètement et pourrait être plus fréquent qu'on ne le pense, mais il ne ferait que repousser le problème. On peut lui faire une objection : c'est la disparition dans 12 observations de la diarrhée, alors que l'état du malade se dégrade progressivement : ce n'est pas le propre des syndromes de malabsorption.

c.- L'existence quasi-constante d'une atrophie des formations lymphoïdes de l'intestin est une approche beaucoup plus sérieuse du mécanisme intime.

Dans notre observation N°1, l'immunoélectrophorèse de selles concentrées montre un déficit complet en immuno-globulines.

Or c'est l'absence ou la rareté des plasmocytes qu'il semble important de considérer ; elle va de pair avec l'aplasie des formations lymphoïdes. CRABBE (57 bis), étudiant certains cas de sprue non tropicale de l'adulte, a constaté que le déficit des plasmocytes contenant les IgA en serait la cause.

Il a démontré, dans 5 cas de stéatorrhée, que, non seulement il existait un défaut isolé des IgA sériques, mais également un déficit de ces immunoglobulines dans les secrétions exocrines du grêle. L'étude immuno-histochimique des muqueuses iléales

et rectales a mis en évidence un déficit très important des plasmocytes contenant l'IgA, alors que ceux qui contiennent l'IgG sont normaux, voire augmentés.

Cette restriction de la responsabilité de la diarrhée aux seules IgA pourrait concorder avec la notion que les gammaglobulines standards injectées sont inefficaces.

Il faut cependant remarquer que :

a.- Il n'y a pas de parallélisme entre la teneur sérique de l'IgA et le déficit intestinal : d'autres observations de l'adulte ne révèlent qu'un défaut isolé de ce dernier ;

b.- dans nos observations, on rencontre des faits contradictoires :

. 4 fois le taux sérique d'IgA est normal : tous ont de la diarrhée; malgré tout, celle-ci est absente initialement, 4 fois, et à la phase terminale, 3 fois ;

. 4 fois une atrophie intestinale franche à la vérification ne s'accompagnait pas de diarrhée du vivant du malade ;

On peut opposer à ces restrictions :

- le déficit en immunoglobulines de notre observation ;
- la présence d'une diarrhée dans une observation où la vérification révèle une absence isolée de plasmocytes.

Il semble donc que l'IgA, que l'on sait présente dans la plupart des sécrétions exocrines (181) ait un rôle, d'autant que celle d'origine maternelle ne traverse pas la barrière placentaire.

Mais il faut dès lors admettre que le déficit puisse être localisé, car nombre d'observations font état d'une dissociation clinique entre les troubles digestifs et les infections des voies aériennes supérieures; ceci n'est pas exclu après l'étude poussée de BELLANTI et Coll. (20) à propos de certains cas d'ataxie-telangiectasie où l'absence de diarrhée n'exclut pas les complications O.R.L. récidivantes.

IV.- A PROPOS DE LA CANDIDASE

a.- Fréquente (44 %) des cas), l'extension d'un muguet aux viscères n'est, par contre, rencontrée que 9 fois (42,5 %) à la vérification anatomique, malgré l'impression clinique d'envahissement multidirectionnel.

Cette extension semble reconnaître deux mécanismes :

. un fréquent, par contiguité ;

. l'autre certainement plus fréquent que ne le voudrait la seule hémoculture trouvée positive ; en effet :

- la rareté de l'atteinte pulmonaire, au cours des 21 candidases relevées, d'une part ;
- d'autre part, son existence dans 6 observations, alors que les bronches sont saines ou peu touchées,

laissent penser que, dans ces cas, l'ensemencement est d'origine veineuse, par la voie cave, si le foyer initial est cutané, par la voie Porte, s'il est digestif, avec pour conséquence passage du Candida albicans dans les capillaires et de là processus septicémique.

b.- Mécanisme physiopathologique de l'infection à Candida albicans dans l'alymphocytose :

- On peut éliminer les rôles favorisants de la corticothérapie (DROUHET) et des hémopathies malignes sans lymphogranulopénie (J.BERNARD) qui n'ont pas cours ici.
- De même pour le rôle déclenchant des antibiotiques, l'éradication de la flore intestinale compétitive du Candida expliquant la prolifération de ce dernier. Celui-ci apparaît très souvent avant tout traitement. Une avitaminose B serait déjà plus satisfaisante, comme a pu l'étudier de GRACIANSKY sur le rat blanc, en 1957.
- Le rôle de la cachexie, d'une moindre résistance de l'organisme est indéniable que ce soit chez l'adulte cancéreux ou le nourrisson athrepsique de PARROT.

  Cet état de déficience de l'organisme trouve ici quelques arguments tangibles; la candidase coïncide dans les observations :

  1.- constamment avec une atrophie lymphoïde ;

  2.- dans 66,5 % des cas, avec une leuco-neutropénie ; mais cette incidence est tempérée du fait que seulement 50 % des granulopéniques ont une candidase ;

  3.- dans 90 % des cas avec une agammaglobulinémie franche.

En fait, d'autres facteurs nous échappent, car comment expliquer la candidase qui frappe les formes sporadiques d'hypoparathyroïdisme primitif du nourrisson où il n'y a pas de déficit immunitaire ?

V.- A PROPOS DES INFECTIONS

1.- INFECTIONS A PYOGENES ET IMMUNOGLOBULINES :

Le parallélisme entre l'existence des unes et l'absence des autres est presqu'absolu. Cependant, on note quelques discordances :

Obs. N°19 - Malgré l'agammaglobulinémie, il meurt à 19 mois sans aucun passé infectieux.

Obs. N°33 - L'immunoélectrophorèse est normale ; l'évolution émaillée d'infections cutanéo-respiratoires est calquée sur les autres.

Observ. 26 et 40 : compliquées d'infections malgré les IgA et IgM normales pour l'une, les IgA et IgG normales pour l'autre; il faut reconnaître que les propriétés bactéricides des IgA sont mal connues.

2.- VACCINE :

Les virologues ne sont plus divisés entre les tenants de l'immunité sérique et les tenants de l'immunité cellulaire, et semblent admettre actuellement que la défense immunitaire contre les virus est sous la dépendance de tous les facteurs qui y jouent un rôle (anticorps circulants, réactions cellulaires, interféron).

Les observations privilégiées des alymphocytoses, qui représentent une étude quasi expérimentale du problème ne peuvent malheureusement pas le résoudre, car aucune ne comporte de tests cellulaires, d'une part, et, d'autre part, les immunoélectrophorèses y sont rares, or l'on connaît les pièges de l'électrophorèse sur papier (163).

Cependant, certains arguments viennent étayer le concept de l'immunité tissulaire :

1.- Un test cutané spontané :

Les éléments marginaux et à distance des vaccines extensives n'évoluent pas plus rapidement qu'un élément de primo-vaccination ; il n'y a donc pas d'allergie du type différé.

2.- Un test cutané thérapeutique :

Trois ulcérations vaccinales de l'enfant de WHITE (N°39) furent recouvertes avec des homogreffons cutanés, et de l'aveu de l'auteur, il ne semble pas qu'ils aient "voulu prendre".

3.- Un transfert passif de l'allergie retardée :

- L'enfant de l'observ.N°4 reçoit en intramusculaire des injections de pulpe splénique qui déterminent l'arrêt de l'extension des éléments existants et prévient l'apparition de nouvelles vésicules.
- Malheureusement, cet argument en faveur d'un transfert de cellules immunologiquement compétentes perd de sa valeur, en connaissant la très haute teneur de la rate en IgM (181).

Une observation contrarie ces arguments (N°34) : une varicelle survenue à l'âge de 11 mois guérit.

Deux alternatives s'offrent :

1.- A cette époque, l'enfant n'était pas un "type suisse" de l'agammaglobulinémie, ce qui introduit la notion de Maladie de GLANZMANN à début retardé; ou encore, simplement dysglobulinémique, il survit, mais la théorie cellulaire de l'immunité cellulaire est en défaut.

2.- Deuxième alternative : il ne s'agit pas d'une alymphocytose.

3.- INFECTION A PNEUMOCYSTIS CARINII

Il ressort de l'étude de CAHALANE (41) que ce parasite atteint surtout les organismes en état de moindre résistance. Par contre, son taux de mortalité (20 à 40 %) lénifie les statistiques sombres de la plupart des autres auteurs (80 % pour MICHAILOV S.; 50 % pour HAMPERL, H.), si bien que celui qui est retrouvé dans nos observations, donne un relief tout particulier à l'alymphocytose, d'autant que cette parasitose est très rare dans les autres athrepsies.

Les sept pneumonies à pneumocystis Carinii correspondent à l'autopsie à une atrophie très sévère des organes lymphoïde.

VI.- A PROPOS DE L'EXANTHEME MORBILLIFORME

Sa nature intrigue; on en est réduit aux confrontations :

1.- Il ne semble pas correspondre à un aspect évolutif particulier : L'enfant de BRETON a vécu 4 ans ½ ;

2.- Les examens virologiques (N°25) restent négatifs ;

3.- Les données histologiques montrent qu'il peut coïncider, avec une infiltration mastocytaire du thymus dans l'Observation N°25 où l'on note d'ailleurs des accès de "flush" cutané, et l'aspect cutané érythrosique, pâteux et plissé de certaines mastocytoses diffuses ; mais le résultats normal de la biopsie cutanée arrête là le rapprochement.

4.- Une alymphocytose l'accompagne dans 85 % des cas (17 cas) ;

5.- Une aplasie médullaire dans 53 % des cas ;

6.- Quant aux modifications concomittantes des hémogrammes, elles ne sont pas univoques :

- dans 50 % des cas, il existe une éosinophilie ;
- parfois, elle coïncide avec une polyglobulie (Observ.N°2).

L'association à une éosinophilie serait donc fréquente puisqu'elle n'accompagne les "eczémas" que chez 25 % des enfants et ne se rencontre que chez 21,5 % des enfants indemnes de toute manifestation cutanée. Cependant, si elle devait être significative, elle n'éclairerait pas pour autant la pathogénie, les principales étiologies toxiques étant écartées.

S'agit-il d'un syndrome autonome du tissu réticulo-endothélial, comme la mastocytose en réalise un mais avec une basophilie ?

VI.- A PROPOS DES FORMULES SANGUINES

- Les résultats débordent largement le seul chiffre des lymphocytes :

1.- Une anémie existe chez 36 % des enfants ;

2.- Si 76 % des nourrissons ont une lymphopénie,

3.- 54,5 % sont leucopéniques, et 52 % granulopéniques, les deux coïncidant dans 87,5 % des cas.

4.- La présence de plasmocytes circulants, décelée 5 fois, coïncide chaque fois avec une lymphopénie parfois sévère.

- Ces constatations amènent quelques réflexions :

a.- La Lymphopénie qui va de pair généralement avec l'aplasie des organes lymphoïdes n'est pas constante ; le chiffre des lymphocytes est normal dans 26 % des cas. Or, dans les 3/4 de ces cas, l'hypoplasie des organes lymphoïdes est dissociée dans l'espace, ce qui suggère que la lymphopénie pourrait être un phénomène progressif :

.ppar destruction périphérique des lymphocytes ? Mais on n'a jamais retrouvé d'anticorps.

. par épuisement progressif des organes lymphoïdes ? Certains arguments convergent dans ce sens :

- les lymphopénies d'apparition tardive ;

- les atrophies ganglionnaires asynchrones ;

- voire la constatation clinique d'une fonte lymphatique en cours d'évolution: Observation N°25.

A ceci, on peut objecter que nombre de lymphopénies ne s'aggravent pas avec le temps, voire s'améliorent sans thérapeutique étiologique.

- par blocage de la maturation ? ...

b.- La dissociation de l'atteinte des lignées lymphocytaire et plasmocytaire est fréquente : l'observation de NEZELOF en est le plus bel exemple.

Ceci laisse penser qu'elles sont indépendantes l'une de l'autre. Outre les données hématologiques et anatomiques, ce fait est corroboré par :

1.- L'expérimentation animale où la thymectomie précoce du lapin entraîne une alymphocytose sanguine et tissulaire sans déficit des gammaglobulines.

2.- La culture des lymphocytes en présence de P.H.A. : COOPER (53) n'a jamais constaté de passage du petit lymphocyte au plasmocyte.

Cet espoir fut caressé par BARKER et Coll. (18-19) qui, constatant la forte plasmocytémie d'enfants exposés au Phytolacca Americana, pensèrent que les lymphocytes mis en culture en présence de cet antigène phytomitogène se transformeraient en plasmocytes. Les auteurs de conclure que l'échec provient de l'absence in vitro d'un autre facteur présent in vitro.

Mais les faits confirment-ils l'entité d'une lignée plasmocytaire d'origine histioïde ?

On constate que, dans deux observations (26 et 42) où existe une infiltration histiocytaire des ganglions, et une observation (N°33) où le thymus est infiltré, il n'y a pas de plasmocytes circulants ; par contre, dans deux d'entre elles, on retrouve des IgG sériques. Enfin, il faut noter que les observations, où le taux des plasmocytes sanguins et médullaires sont normaux, s'accompagnent à chaque fois d'une atrophie lymphoïde de l'intestin.

c.- Des rapports entre l'hypo ou l'aplasie de la lignée granuleuse et le blocage de la lymphopoïèse doivent probablement exister.

Treize enfants ont une hypoplasie des granulocytes, et parmi ceux dont la moelle n'a pas été vérifiée, 12 présentent une granulopénie périphérique : 25 enfants ont donc une leucogranulopénie.

On ne peut s'empêcher de rapporcher cette constatation de l'observation de de VAAL et SEYNHAEVE (194) dont voici le résumé :

" Il s'agit de deux jumeaux nés prématurément le 20 Avril 1958 " (2250 g. et 1640 g.) de parents bien portants. Aucun antécédent familial " n'est noté ; la mère n'a reçu, pendant la grossesse, Aucune thérapeutique, " aucune irradiation.

" D'emblée, l'état général est mauvais, les hémogrammes montrent " une aleucie absolue, sans modification des hématies ou des plaquettes.

" L'électrophorèse montre :

	Protides totaux	Albumine	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ
Premier enfant	46 g.°/°°	51,4 g°/°°	13,6 g.°/°°	9 g.3 °/°°	10,3 g°/°°	15,4 g °/°°
Second enfant	82 g °/°°	44,2 g°/°°	8,2 g°/°°	9,8g°/°°	15,2g°/°°	15,2 g°/°°

" Malgré le traitement comportant pénicilline et gammaglobuline, " le premier meurt au 5ème jour ; on pratique alors, chez le second, une transfu- " sion de leucocytes isogroupes ; des leucocytes apparaissent dans le sang péri- " phérique mais 15 minutes après la transfusion, ont disparu. Le décès survient " au 8ème jour.

" La recherche d'anticorps anti-leucocytaires est négative chez " la mère et l'enfant ".

" L'examen anatomo-pathologique constate les mêmes anomalies " chez les deux enfants :

" 1.- Thymus minuscule, dépourvu de lymphocytes et de corpuscules de " Hassal ; composé exclusivement de la trame et de grandes cellules " réticulaires phagocytaires.

" 2.- Rate, de 10 g., vide de tout follicule, de lymphocytes et de plasmo- " cytes ; sinus comblés de grands macrophages contenant des débris " érythrocytaires.

" 3.- Moelle osseuse dépourvue de tout élément granuleux ou hyalin ; lignée " érythroblastique normale et mégacaryocytes présents, hyperplasie " réticulaire. "

DE VAAL, insistant sur l'anomalie du tissu réticulaire, proposa, pour cette observation, le terme de " DYSGENESIE RETICULAIRE ". Pour lui, l'origine réticulaire serait commune aux deux lignées leucocytaires. La fréquente absence des plasmocytes dans la moelle et la rate chez le nouveau-né élude le problème des plasmocytes.

Partant de ces données, l'alymphocytose entrerait dans un vaste cadre de dysgénésie réticulaire dont les différents degrés de sévérité se traduiraient par ordre décroissant :

- par l'aleucie congénitale,
- et par l'alymphocytose, où les fluctuations de la formule granuleuse refléteraient le degré d'atteinte de la lignée myéloïde.

A cette conception s'oppose l'incertitude qui règne à propos des cellules réticulaires et de la cellule souche, multipotentielle, de la série granuleuse. La filiation des deux lignées leucocytaires à partir des premiers n'a pas été démontrée ; et comme le soulignent Y. NAJEAN et C. DRESCH, on n'a toujours pas de preuve cytologique de la seconde.

A l'appui de cette hypothèse plaident les cliniques de trois de nos observations :

- Dans les observations 9 et 42 une corticothérapie fut prescrite à la phase terminale ; la découverte d'une aplasie sévère est, dès lors, la preuve indirecte d'un "blocage" très haut situé dans la lignée granuleuse.
- A l'inverse, dans l'observation N°20, les mêmes prescriptions provoquent une hyperplasie médullaire.

Reflets multiples d'un même processus de gravité variable ?

Quant à la disparition rapide des leucocytes, transfusés par DE VAAL, il est admis actuellement que leur simple fragilité puisse l'expliquer, sans faire intervenir ni conflit antigénique, ni "remplissage" de la moelle, ce professus à rebours étant inexact, du moins dans les conditions physiologiques.

VIII.- A PROPOS DES IMMUNO - GLOBULINES

- Les parents et la soeur des trois enfants TER ... (N° 1 - 2 et 25) présentent une diminution des $_2A$ globulines.

Parmi les autres observations, seule le N°20 fait part d'une telle notion familiale avec diminution des $\beta_2 M$ globulines chez la mère et la soeur.

- Si STEINBERG et WILSON ont décrit, au cours d'hypogamma - globulinémie transitoire de l'enfant, des agglutinines anti G m 75 % G dans le sang maternel; si les FUDENBERG (74) ont découvert, pour la première fois, une incompatibilité foeto-maternelle des phénotypes G m des gammaglobulines, avec apparition d'agglutinines anti G m chez la mère, il ne semble pas qu'il faille s'engager dans cette voie pour expliquer le déficit des gammaglobulines séri - ques; en effet :

. le taux de 1 % de gammaglobulines foetales noté dans le cordon est bien faible ;

. on ne connaît pas actuellement d'incidence clinique de l'apparition de tels anticorps chez les enfants traités par la fraction II de Cohn ou ayant reçu de multiples transfusions et chez qui on a découvert ces anticorps.

IX.- A PROPOS DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDÉE

- Les réponses négatives vont de pair constamment avec une aplasie des organes lymphoïdes; par contre, il n'y a pas de corrélation fidèle avec la lymphopénie : 5 fois sur 17, celle-ci n'est pas absolue, et 1 fois existe une hyperlymphocytose.

- Les réponses positives au D N F B des observations 29 et 30 ne reçoivent pas d'explication catégorique : le chiffre des lymphocytes de la première étant parfois normal, ce qui contraste avec ce qui est constaté plus haut.

X.- A PROPOS DE LA CULTURE DES LYMPHOCYTES

a.- On constate que, même si le chiffre des lymphocytes circulants est normal, ceux-ci ne peuvent généralement pas se multiplier, sauf dans notre observation N°1 où, avant la greffe thymique, le taux de multiplication atteignait 45 % à la 72ème heure de culture, mais nettement

inférieur à celui d'un enfant du même âge pratiqué le même jour. Nous ne pouvons pas encore tirer de conclusion de cette inaptitude à la transformation, qui se voit également dans certaines agammaglobulinémies (acquises, de BRUTON, leucémies chroniques). Il nous manque, d'autre part, une étude de l'incorporation de la thymidine et de l'uridine traitées.

b.- La possibilité d'un chimérisme lymphocytaire, comme l'atteste l'enfant de KADOWAKI (117) avant toute thérapeutique, pose le problème d'une greffe in utero d'origine maternelle, en effet, on relève dans ce cas unique :

- une parakératose cutanée ;
- une infiltration histiocyto-fibroblastique des ganglions et de la peau ;
- la colonisation des organes lymphoïdes périphériques par des lymphocytes ;
- une cachexie oedemateuse.

Au total, le tableau d'une réaction de la "greffe contre l'hôte".

Ce processus a permis aux lymphocytes de l'enfant de se transformer in vitro, tout comme ils peuvent le faire après traitement, comme nous le verrons plus tard.

XI.- A PROPOS DES ORGANES LYMPHOIDES

a.- LA CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE permet de noter :

1.- Le parallélisme des constatations à propos du thymus : son atrophie suspectée radiologiquement 5 fois/5 est toujours confirmée par la vérification.

2.- L'absence de parallélisme absolu pour les ganglions :

- leur absence est notée cliniquement 19 fois/32,
- 7 fois, il y a une discordance avec les données anatomiques, ce qui ne retire pas de valeur à la clinique, mais ne fait que souligner l'inégalité de l'atteinte topographique.

b.- LA COMPARAISON DES DEGRES D'ATTEINTE HISTOLOGIQUE des différents organes lymphoïdes est possible 32 fois, l'examen étant effectué simultanément.

La constance de l'atrophie thymique, en regard de l'inconstance des aplasies ganglionnaires, spléniques et intestinales, explique que l'aplasie lymphoplasmocytaire, soit :

. homogène dans 81,5 % des cas,
. dissociée dans 18,5 % des cas.

Comment expliquer cette dissociation ?

- Il existerait quelques nuances cytologiques entre les lymphocytes thymiques et spléniques, les premiers possédant des mitochondries plus importantes et des nucléoles plus fragmentés; leur durée de vie ne serait pas la même.

- Il existe (8) une interaction synergique à sens unique, de la rate sur le thymus, la première inhibant la lymphopoïèse de la seconde et ceci probablement par l'intermédiaire d'un facteur humoral. Le même auteur prouve unf fait important, la colonisation de la rate par les lymphocytes thymiques, ce qui donne un certain intérêt à la constatation anatomique à savoir : l'atrophie constante du thymus qui contraste parfois avec des organes lymphoïdes périphériques peu hypoplasiques et parfois même dissociés entre eux histologiquement.

B.- PLACE NOSOLOGIQUE du SYNDROME

I.- LE TABLEAU DE L'ALYMPHOCYTOSE

L'Alymphocytose type GLANZMANN et RINIKER réalise, au sein des Agammaglobulinémies congénitales une entité bien particulière qui se caractérise, avant toute thérapeutique visant à restaurer les compétences immunitaires, par :

1°.- SON ASPECT CLINIQUE

A.- Quelle que soit la race, elle atteint le jeune nourrisson, des deux sexes, mais de façon inégale : trois fois plus les garçons que les filles, la transmission héréditaire de la maladie se faisant, soit sur le mode récessif autosomique, soit sur le mode récessif lié au sexe, et le taux de consanguinité étant de 19 %.

B.- Le début survient généralement de façon progressive dans les trois premiers mois, pratiquement toujours avant le 6ème mois. Jusqu'alors, les nourrissons sont bien portants et en particulier tout à fait normaux à la naissance.

Il se traduit essentiellement par des troubles digestifs ou un muguet, ailleurs par un arrêt de la prise de poids ou des troubles respiratoires, plus rarement par des signes cutanés.

Il peut se révéler par l'évolution anormale, nécrosante, d'un vaccin contre la variole ou par le B.C.G., avec ou sans adénopathie satellite.

C.- La période d'état se constitue graduellement et dans sa forme complète réunit :

1.- Une cachexie progressive, dans 74 % des cas, que n'expliquent pas complètement les autres désordres ;

2.- des troubles dyspeptiques, la diarrhée étant présente dans 77 % des cas ; celle-ci résiste à toutes les mesures diététiques et thérapeutiques, apparaît à un moment variable de l'évolution, se surinfecte parfois et peut s'accompagner de stéatorrhée; il semble qu'un déficit de la muqueuse intestinale en plasmocytes à forte teneur d'IgA participe à son étiopathogénie.

3.- des infections bactériennes, électivement oto-mastoïdiennes, pharyngées et bronchopulmonaires, parfois cutanées et méningées;

retrouvées dans 57 % des cas, elles sont fébriles, mais ne s'accompagnent pas d'une accélération de la sédimentation, elles sont rebelles aux antibiotiques, traînantes et récidivantes.

A l'inverse du Bacille de CALMETTE et GUERIN, qui se dissémine rapidement, elles sont rarement à l'origine de septicémies (10,5 % des cas).

4.- Les infections virales ne sont pas décelables par les examens sérologiques et leur recherche directe pratiquement jamais effectuées interdisant de se prononcer sur leur fréquence. Par contre, la vaccination anti-variolique détermine constamment une vaccine disséminée mortelle.

5.- Parmi les infections paraistaires, il en est une dont la fréquence est remarquable : l'infection à pneumocystis carinii, rarement reconnue dunvivant du petit malade. Sa survenue dans 15 % des cas ne trouve pas d'explication particulière si ce n'est l'extrême sévérité de l'aplasie lymphocytaire qui l'accompagne en général.

6.- Une candidase, dans 44 % des cas, dont la précocité de survenue, la ténacité malgré les antifungiques qui n'empêchent pas son extension par contiguité ou processus septicémique, sont particulières ; sa corrélation avec l'hypogammaglobulinémie est la plus fréquente.

7.- Plus accessoirement :

- une dermatose eczématiforme, dans 19 % des cas, rarement associée à une éosinophilie ;
- un ictère, mais consécutif à la dissémination hépatique du virus vaccinal ou du B.C.G.

8.- L'examen ne peut orienter le diagnostic étiologique de ce riche tableau, qui, s'il n'était singulier par sa chronicité et son caractère rebelle aux thérapeutiques, n'aurait rien d'original, en notant deux symptômes négatifs :

- l'absence de ganglions palpables et a fortiori l'absence éventuelle d'adénopathie qu'il serait logique de rencontrer ;
- l'absence d'amygdales et, sur les clichés de profil du crâne, l'absence de végétations ;

et un signe positif :

- l'étroitesse du pédicule vasculaire sur le cliché thoracique de face, la clarté rétrosternale haute du médiastin antérieure sur le profil, autant d'arguments plaidant l'absence du thymus.

D.- <u>L'évolution terminale se traduit</u> :

1.- Généralement par l'aggravation des syndromes préexistants, mais pas toujours de la diarrhée ;

2.- par une cachexie irréductible, souvent oedémateuse, à type de sclérème;

3.- par l'apparition d'un exanthème morbilliforme dans 42,5 % des cas, de 4 à 12 jours avant le décès, et dont la nature n'a pas encore trouvé d'explication satisfaisante, l'éosinophilie sanguine s'inscrivant contre une origine réticulo-endothéliale du type mastocytose ;

4.- parfois par la survenue de convulsions inexpliquées.

Le décès survient généralement après cinq mois d'évolution (de 7 jours à 17 mois dans les formes typiques) à l'âge de 1 an en moyenne, les évolutions les plus courtes correspondant fréquemment à un début tardif.

2°.- SON ASPECT BIOLOGIQUE

qui comprend :

1.- DES MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME :

- Une lymphopénie dans 93,5 % des cas; mais la lymphocytose peut être normale au début dans 24 % des cas et le restera dans ,5 % des cas. Il n'y a pas de parallélisme entre son importance et l'un quelconque des aspects évolutifs.
- Une granulopénie dans 52 % des cas, expliquant en partie la fréquence des leucopénies : 43 %.
  Son existence semble influencer la rapidité d'apparition du début.
- Une hypoplasie médullaire plus ou moins complète dans la moitié des examens de la moelle; des plasmocytes rarement constatés et lorsqu'ils le sont, sans rapport avec la sévérité de la lymphopénie, les deux lignées étant indépendantes apparemment ;
- Une anémie dans 25 % des cas, expliquée un certain nombre de fois par une hypoplasie médullaire.

2.- UN DEFICIT DES IMMUNOGLOBINES DANS 92 % DES CAS

- Le plus souvent, il est concordant pour les trois immunoglobulines principales.
- Dans 7 cas, il est dissocié, réalisant :
  . Soit une diminution des IgG associée :
    - à des IgA et IgM normales,
    - à des IgA augmentées et des IgM absentes, ou l'inverse.

. Soit un taux normal des IgG, associé :

- à des IgA augmentées et des IgM absentes, ou l'inverse.
- Deux fois, elles sont normales, dont un cas correspond à un taux élevé de la plasmocytémie.

3.- UNE ABSENCE CONSTANTE DES ANTICORPS CIRCULANTS ;

4.- UNE ABSENCE D'ANTICORPS HUMORAUX après vaccination ou infection bactérienne ou virale ;

5.- UN DEFICIT DE L'HYPERSENSIBILITE du type retardé avec deux exceptions (15 %) ;

6.- UNE TOLERANCE AUX HOMOGREFFES ;

7.- UNE INCAPACITE, POUR LES LYMPHOCYTES CIRCULANTS, de se transformer in vitro en présence de P.H.A., s'il n'existe pas de chimérisme.

3°.- SES LÉSIONS ANATOMIQUES

1.- Aplasie thymique très importante, avec absence quasiment constante de des corpuscules de Hassal ;

2.- Aplasie lymphoplasmocytaire des organes périphériques ;

Celle-ci est moins constante et peut être dissociée au niveau des différents organes ou encore simplement lymphocytaire. Mais, lorsqu'elle existe, ce qui est la régle, elle est généralement sévère, en particulier au niveau des muqueuses digestives dont l'atrophie n'est pas parallèle au taux des plasmocytes sanguins et médullaires.

3.- Paucytopénie ou hypoplasie médullaire fréquente.

4.- Foyers de nécrose hépatique dans 21,5 % des cas.

Ce tableau va servir de référence aux constatations faites après le traitement à visée étiologique.

II.- SUR QUELS SYMPTOMES PORTER UN DIAGNOSTIC PRECOCE ?

J. MARIE et A. HENNEQUET (136) ont parfaitement résumé les différentes possibilités d'un diagnostic précoce, ceci en vue d'effectuer un acte thérapeutique aussi rapidement que possible après la naissance, surtout lorsqu'il s'agit d'une greffe de thymus :

I.- S'il n'existe pas d'antécédents familiaux : l'intervalle libre qui sépare les premières manifestations de la naissance, le caractère banal des troubles, la polynucléose relative masquant la lympho - pénie et enfin l'apparition fréquemment retardée de celle-ci rendent illusoire tout diagnostic précoce.

II.- S'il existe des antécédents familiaux, le dépistage pratiqué chez un enfant isolé dès la naissance s'appuiera sur deux examens essentiels : l'hémogramme et les clichés thoraciques. Dès lors, plusieurs alternatives se posent :

1.- Le diagnostic est vraisemblable devant l'association, soit d'une lymphopénie (ou leucopénie) et d'un pédicule vasculaire très étroit, soit d'une lymphopénie (ou leucopénie) et d'un pédicule normal.

2.- Il est peu probable devant une opacité thymique associée soit à un hémogramme normal, soit à une lymphopénie.

3.- Restent les cas douteux : sang normal et pédicule très étroit, voire sang normal et pédicule normal.

C'est alors que le diagnostic ne peut se discuter que sur tout un faisceau d'arguments, en sachant :

- que l'absence de tout ganglion palpable est un signe négatif, qui perd beaucoup de sa valeur chez le nouveau-né ;
- que la plasmocytémie est souvent nulle à cet âge ;
- que la présence dans le sang circulant des gamma G globulines maternelles fausse les résultats de l'immunoélectrophorèse.

Le doute persistant, seules, certaines explorations pourraient fournir des arguments de poids :

- la biopsie ganglionnaire, en montrant une alymphoplasie, encore que non pathognomonique ;
- l'exploration chirurgicale du médiastin antérieur avec biopsie éventuelle du thymus ;
- la culture de lymphocytes en présence de P.H.A. en sachant que l'alymphocyose n'a pas l'apanage de l'inaptitude du lymphocyte à se transformer.

III.- LES AUTRES AGAMMAGLOBULINEMIES ET DYGLOBULINEMIES CONGENITALES

I.- Les retards de maturation de synthèse des gammaglobulines, à la naissance, sont transitoires.

II.- Par contre, la liste des SYNDROMES HEREDITAIRES s'allonge d'année en année :

1.- L'AGAMMAGLOBULINEMIE DE BRUTON (36)

diffère de l'Alymphocytose par :

- son hérédité constamment liée au sexe ;
- son début plus tardif ;
- l'incidence moins grande de la Candidase et la sensibilité des infections à la gammaglobulinothérapie ;
- la résistance aux infections virales ;
- l'interférence accrue de la polyarthrite rhumatoïde ;
- l'absence de lymphopénie ; le caractère cyclique de la granulopénie ;
- l'hypoplasie moins profonde des organes lymphoïdes et la conservation des corpuscules de Hassal;
- enfin, le décès plus tardif.

2.- LA DYSGLOBULINEMIE DE ROSEN (168)

réalise une Maladie de BRUTON, avec augmentation des β_2^M globulines.

3.- LA "PARESIE IMMUNOLOGIQUE CONGENITALE" de GIEDION et SCHEIDEGGER (76)

- intéresse toujours des garçons, mais l'hérédité en est inconnue;
- s'accompagne de splénomégalie, de glaucome, d'eczéma, de D.D.B. ou d'entérocolite ;
- les plasmocytes sont présents dans la moelle et les ganglions ;
- les IgA et IgM sont absentes ou très abaissées, mais l'IgG est normale ou élevée.

4.- LA DYSGAMMAGLOBULINEMIE DE ISRAEL - ASSELAIN (113)

- n'atteint que les garçons ;
- s'accompagne d'hépatosplénomégalie et d'adénopathies ;

- Il n'y a pas de plasmocytes ;
- Les IgA et IgG sont absentes; l'IgM est augmentée et serait produite dans la rate par des "cellules transitionnelles".

5.- UNE FORME DECRITE PAR JANEWAY

comporterait également des adénopathies avec une augmentation de l'IgG, un taux normal de l'IgA et une diminution de l'IgM.

6.- GOLDMAN A.S. et Collaborateurs signalent récemment (1967) une DYSGLOBULINEMIE, avec augmentation de l'IgA, un taux normal de l'IgM et une diminution de l'IgG, s'associant à une plasmocytose médullaire et ganglionnaire, une absence d'isoagglutinine et d'anticorps humoraux post-vaccinaux, chez un garçon qui présente une lymphopénie, une allergie sévère, une anémie avec test de Coombs positif et des réactions d'allergie retardée normales. Le décès, à 29 mois, permit de découvrir une aplasie thymique avec absence de corpuscules de Hassal, une hypoplasie lymphoïde et un lymphome envahissant.

7.- Le SYNDROME D'ATAXIE TELANGIECTASIE présente des anomalies électrophorétiques variables, les IgA n'étant pas toujours les seules déficitaires (parfois les IgG) et une lymphopénie relativement fréquente.

La sensibilité cutanée retardée est réduite; les greffes cutanées sont rejetées tardivement et les lymphocytes en culture ne semblent pas se comporter comme des lymphocytes de sujets normaux.

Il existe certaines observations comportant une aplasie thymique :

1.- celles de PETERSON (161) :

CAS II - Aspect de thymus embryonnaire, épithélial, sans corpuscules de Hassal chez un enfant qui meurt à 5 ans ½.

CAS IV - L'exploration chirurgicale du thymus le révèle atrophique, dépourvu de Corpuscules de Hassal et entièrement constitué d'un stroma épithélial.

2.- celle de THIEFFRY :

aplasie thymique sévère avec absence de corpuscules de Hassal, chez une petite fille lymphopénique les jours qui précèdent le décès survenu à 4 ans ½.

3.- Par contre, celle de SHUSTER (179) concerne une petite fille décédée à 13 ans, dont l'hémogramme est normal et dont le thymus hypoplasique renferme dans certaines aires des corpuscules de Hassal.

8.- LE SYNDROME DE WISKOTT - ALDRICH associe :

un eczéma, une susceptibilité accrue aux infections, une thrombocytopénie, une absence d'isoagglutinines et d'anticorps vaccinaux, et une hypo $_2$M globulinémie précédant le déficit des IgG.

Mais, chez 4 des 8 enfants que WOLFF a rapportés récemment, on note une aplasie lymphocytaire des organes lymphoïdes avec hyperplasie plasmocytaire (3 cas) et une aplasie thymique; dans le sang circulant, une leucopénie, inconstante, au cours de l'évolution.

+

+ +

Si l'alymphocytose réalise une entité bien particulière, elle n'est pas dénuée de tout lien avec les différents aspects de carence immunitaire; il suffit de rappeler certains dénominateurs communs à des affections apparemment très différentes. Telle la fréquence de la granulopénie au cours de son évolution; le caractère cyclique de la leucopénie de la Maladie de BRUTON, et son caractère absolu dans le syndrome de DE VAAL ; d'autre part, malgré leur fréquence faible, la notion de dysglobulinémie chez les parents, un membre de la fratrie ou des collatéraux, n'est pas exceptionnelle, invitant à penser qu'un processus physio-pathologique génétique, encore indéterminé, engendre un vaste cadre de déficits immunitaires de gravité variable, dont l'aplasie thymique avec absence de corpuscules de Hassal ne serait qu'une facette.

Mais les seules données objectives d'ordre étiologique nous sont données par l'expérimentation animale.

TROISIEME PARTIE

LE ROLE DU THYMUS : EXPERIMENTATION ANIMALE

I_ ROLE DU THYMUS
en
IMMUNOLOGIE

A .- INTRODUCTION

La notion que le thymus puisse avoir un rôle dans les phénomènes immunitaires ne s'est dégagée que lentement.

- EHRICH et HARRIS, en 1942, puis DOUGHERTY et WHITE, en 1945, dénoncent les propriétés immunologiques des cellules lymphoïdes.

- Mais il faut attendre 1954 pour que CHASE, en démontrant que les lymphocytes pouvaient transférer passivement l'allergie retardée à des individus neufs, établisse la notion de cellules immunologiquement compétentes; ces résultats sont confirmés par la suite (28);

- De son côté, les plasmocytes étant reconnus comme le lien de formation des anticorps, GOOD est frappé la même année par la coexistence fré - quente du thymome et du déficit en gammaglobulines.

- L'analogie du thymus avec les ganglions et la rate devait conduire tout naturellement à étudier les liens entre cet organe et les phénomènes immunitaires.

Les premières recherches sur l'éventuelle participation du thymus dans la production des anticorps ne portèrent pas leurs fruits :

- GOOD montre que la thymectomie n'influence pas le titre des anticorps avec injection I.V. d'albumine plasmatique bovine chez le lapin.

- FAGRAEUS n'obtient aucune modification histologique du thymus après immunisation du lapin par des bacilles typhiques vivants, et démontrent que les polysaccharides pneumococciques peuvent être absorbés par les lymphocytes périvasculaires et les macrophages médullaires, mais ne pénètrent pas le reste de l'organe.

- Enfin, les stimulations antigéniques ne provoquent pas l'apparition de plasmocytes au sein du thymus (191) et si des anticorps apparaissent dans divers organes lymphoïdes, comme le prouve le marquage des antigènes par le Cl^4, le thymus en reste dépourvu.

Cependant, d'autres études parallèles mettaient en exergue des acquisitions importantes :

. L'existence d'une activité immunologique directe du thymus de l'animal adulte est démontrée par W.L.WILLIAMS, W.M.HALE et R.D. STONER.

- Le transplant intraoculaire chez des souris préalablement irradiées, de tissu thymique provenant de souris de même sexe et immunisées par injection sous-cutanée ou intra-péritonéale d'anatoxine tétanique, provoque chez les porteurs du greffon la formation d'antitoxine spécifique. Celle-ci ne peut être élaborée que par le transplant thymique qui présente, en outre, une réaction de rappel lorsque l'on pratique, chez l'hôte, une injection par voie veineuse de l'antigène spécifique.

- L'élaboration de l'anticorps correspond à une mystérieuse transformation du greffon : dès le 3ème jour, les cellules matures se nécrosent ne laissant persister que les plus immatures ; à partir du 5ème jour, réapparaissent des cellules fusiformes et des cellules rondes qui vont proliférer pour aboutir au 20ème jour à la présence de nombreuses cellules lymphoïdes matures; en un à deux mois, le transplant a repris l'aspect lobulé de l'organe originel.

. En 1960, MARSHALL et WHITE (137), en stimulant directement le thymus de rats et de cobayes avec la toxine diphtérique et le T.A.B., déclenchent au sein de l'organe des modifications histologiques habituelles à la formation d'anticorps (follicules lymphoïdes à centres clairs, amas lymphoïdes périvasculaires, plasmocytes matures et immatures) et révèlent par immuno-fluorescence la présence d'anticorps spécifiques.

Cette action directe, également obtenue en lésant préalablement le thymus au thermocautère, confirme bien la notion de barrière épithéliale protégeant le thymus contre les antigènes circulants.

. Enfin, certaines expérimentations portant sur les effets d'injections de cellules homologues, dégagent la notion de "Runt Disease" ou " Maladie des Avortons " .

- En effet, l'injection de cellules thymiques homologues au souriceau nouveau-né, ou au rat rendu tolérant par irradiation, provoque une cachexie avec diarrhée, sensibilité accrue aux infections et une aplasie lymphoïde importante. Chez le lapin, la maladie des avortons s'accompagne en outre d'une aplasie médullaire (164).

- L'injection des cellules spléniques d'animaux adultes, thymectomisés à la naissance, entraîne :

  . 1.- Chez des souris nouveau-nés, non thymectomisées, une maladie des avortons pour des doses de 20 millions de cellules spléniques alors qu'avec 5 millions, il ne se passe rien. PORTER et COOPER ont montré que l'incidence de la maladie des avortons était proportionnelle au nombre de petits lymphocytes injectés (165).

  . 2.- Chez des souris thymectomisées à la naissance, aucune réaction.

Ces deux résultats montrent donc que des cellules spléniques d'animaux thymectomisés n'ont pas perdu leur compétence deux mois après la thymectomie, et peuvent engendrer un conflit à fortes doses.

La splénomégalie, indice fidèle d'une réaction de la greffe contre l'hôte sera d'autant plus importante que les cellules spléniques du donneur thymectomisé à la naissance seront plus nombreuses ; mais elle n'atteint pas le volume provoqué par l'injection de cellules provenant d'un donneur chez qui on a effectué un simulacre de thymectomie.

Ainsi, le thymus paraît tenir une place primordiale dans l'immunologie. En outre, sa richesse en lymphocytes chez le nouveau-né, à une période où les autres organes lymphoïdes sont peu développés, d'une part; d'autre part, le rôle capital joué par un organe correspondant chez les oiseaux, la bourse de Fabricius, dans les réponses immunitaires à la période néo-natale, constituent autant de notions qui font soupçonner un rôle de premier ordre chez le nouveau-né. Les expériences suivantes devaient le prouver.

B.- LA THYMECTOMIE CHEZ L'ANIMAL NOUVEAU-NÉ

La première constatation d'une maladie cachectisante secondaire à la thymectomie fut rapportée par FRIEDLEBEN à FRANCFORT en 1858. Mais il faudra attendre MILLER, PARROTT et EAST pour se pencher sur le problème. Toute une série de travaux a été récemment effectuée.

1.- TRAVAUX DE GOOD ET COLL. (6 ET 85)

1° - Thymectomie du Lapin nouveau-né

Le déficit immunitaire est incomplet :

. le rejet d'une homogreffe cutanée persiste ;

. la stimulation antigénique par le Coliphage T_2 ou la serum albumine bovine fait apparaître des anticorps, quoiqu'à un taux très faible.

2° - Thymectomie du souriceau nouveau-né :

L'expérience est déjà concluante :

- pas de rejet de l'homogreffon, s'il existe une histo-compatibilité ;
- suppression de l'histo-incompatibilité liée au sexe (phénomène d'EICHWALD-SILMSER) ;
- absence d'anticorps sériques après stimulation antigénique par le Coliphage T_2 (la production d'anticorps chez trois souris sur huit correspondait à des reliquats thymiques) ;
- disparition du phénomène de SIMONSEN (180) ; l'injection de cellules spléniques provenant d'une souris thymectomisée à la naissance et génétiquement différente ne provoque plus d'hypertrophie splénique par réaction du greffon contre l'hôte.

11.- TRAVAUX DE MILLER (149)

. Les souris sont thymectomisées une à seize heures après la naissance et comparées à des témoins normaux et des témoins chez lesquels est effectué un simulacre de thymectomie.

. Résultats :

- Survenue d'une maladie cachectisante("Wasting disease") après le sevrage, d'autant plus rapide que la thymectomie a été plus précoce, identique au Syndrome secondaire et à la maladie des Chimères des radiations; le décès survient aux 3ème - 4ème mois.
- Fragilité accrue aux infections ;
- Diminution de la production des anticorps sériques à salmonella typhi ;
- Hypoplasie lymphoïde avec lymphopénie sanguine et tissulaire ;
- Tolérance aux homogreffes et hétérogreffes (de rat);
- Mais la moelle osseuse reste normale.

Par contre, la thymectomie tardive, à la deuxième semaine, n'induit pas la survie des greffes cutanées.

III.- TRAVAUX DE PARROT ET EAST (In 85, pp523 - 541)

- La thymectomie entraîne une cachexie mortelle, mais la date du décès varie avec les lignées de souris : 34 jours pour la souche $C57B_1$, 52 jours pour les hybrides $C_{57}B_1 \times C_3H/Bi$.

- Le Syndrome de la maladie cachectisante a été bien étudié par ces auteurs :

  . La croissance des souris thymectomisées est normale pendant quatre semaines ;

  . Puis elles perdent du poids, ont de la diarrhée et marchent en steppant ;

  . Le taux des gamma-globulines est soit normal, soit abaissé, après stimulation antigénique, leur excluant un rôle quelconque dans la genèse de la cachexie ;

  . Une lymphopénie apparaît avant le début de la cachexie; les hématies sont en nombre normal, mais la lignée érythroblastique est parfois hypoplasique au myélogramme ; les granulocytes sont augmentés dans le sang et la moelle, sauf chez le rat lorsque l'on cathétérise le canal thoracique.

  . A la vérirication anatomique, on constate :

  - Peau très fine; os menus ; absence de panicule adipeux ;
  - Nécrose hépatique dans 60 % des cas ;
  - Rate et ganglions : atrophie variable
    Plaques de Peyer : atrophiques.

    Tous les follicules sont diminués de taille et en nombre ;

    . Les petits lymphocytes ont déserté ces organes ;

    . Le tissu réticulaire est hyperplasique ;

    . Il existe une prolifération de cellules pyroninophiles dans les cordons de BILLROTH ;

    . Les sinus sont envahis par des cellules polynucléaires.

  Cette déplétion lymphoïde précède la détérioration physique.

Ces constatations cliniques et anatomiques sont celles de la "runt disease" mais la lymphopénie est plus sévère; la rate est moins souvent hypertrophiée et la nécrose hépatique est plus étendue.

IV.- TRAVAUX DE WAKSMAN, JANKOVIC ET ARNASON (7)

Ces auteurs utilisent le rat et constatent :

- une cachexie comparable à la maladie des avortons ;
- une certain nombre de modifications de l'allergie retardée :
  - . I.D.R. à la tuberculine après injection I.D. de B.K. tués : négative ou très faiblement positive ;
  - . Absence de phénomène d'Arthus et de réaction d'allergie retardée, 10 jours après sensibilisation à la sérum albumine bovine;
  - . Absence de développement d'une encéphalomyélite allergique après injection de broyat de moelle épinière homologue dans l'adjuvant ;
  - . Faible intensité de l'arthrite adjuvante après injection d'une suspension huileuse de B.K.;
  - . L'homogreffon cutané est toléré jusqu'au 30ème jour, au lieu du 10ème chez les témoins.
- Une lymphocytose sanguine inférieure de 40 % à la normale ;
- Une hypoplasie lymphoïde mais qui respecte les centres germinatifs, les plasmocytes et les plaquettes de Peyer à l'inverse des constatations de MILLER chez la souris ; Ceci explique peut-être que les rats thymectomisés à la naissance gardent la possibilité de développer des plasmocytes et de synthétiser les immunoglobulines; d'ailleurs, à la microscopie électronique, ces plasmocytes paraissent normaux (12). (10,11,13)

V.- LA THYMECTOMIE CHEZ LE HAMSTER DORÉ A SURTOUT ÉTÉ ÉTUDIÉE PAR I.T.O.,SHERMAN ET DAMESHEK (85, pp.542 - 550)

La maladie cachectisante n'apparaît que chez les mâles, associant :

a.- Cliniquement, une cachexie, une diarrhée, une alopécie cervicale, puis un état léthargique avec oedèmes et une ataxie ;

b.- Au point de vue hématologique : une anémie, une leucopénie avec lymphopénie, une thrombopytopénie, et au myélogramme une paucytopénie ;

c.- un effondrement des gammaglobulines ;

d.- à la vérification anatomique :

- . une atrophie des ganglions, de la rate, des plaques de Peyer, et des os mous ;

. Histologiquement, une absence ou une diminution des corpuscules de Malpighi, une absence de follicules et de plasmocytes ; une hyperplasie réticulaire.

Ce syndrome secondaire est réalisable chez les femelles si l'on effectue une ovariectomie ou des injections de testostérone auparavant.

VI.- RECHERCHES SUR LE THYMUS ET LA BOURSE DE FABRICIUS DES OISEAUX (157 BIS)

Leur intérêt provient de la dissociation qui existe chez les oiseaux entre la fonction humorale dévolue à la glande de Fabricius (organe lympho-épithélial sus-cloacal dont l'évolution suit la maturation sexuelle) et la fonction tissulaire dévolue au thymus. En effet :

. si les deux organes semblent se partager la distribution périphérique des petits lymphocytes (sauf à la naissance),

. par contre :

- l'injection d'hormones mâles sur l'oeuf incubé engendre une atrophie de la bourse et un déficit de la production des anticorps chez le poussin, tandis que le pouvoir de rejet des homogreffes est conservé ;
- si on augmente les doses, la tolérance aux homogreffes apparaît.

Ces résultats sont confirmés par WARNER et SZENBERG qui, en pratiquant une thymectomie et en respectant la bourse de Fabricius, constatèrent une tolérance aux greffes mais une production normale d'anticorps après stimulation antigénique.

C'est à partir de telles notions que les différents auteurs se sont attachés à trouver chez les mammifères un équivalent de la bourse des oiseaux; ainsi pourrait-on expliquer théoriquement certaines observations humaines où, malgré l'absence de thymus, persiste un taux élevé de plasmocytes et un taux normal de gammaglobulines. ARCHER et Coll. (6 bis) pensent que l'appendice serait l'organe équivalent chez le lapin ; COOPER et Coll. (55) posent la question de savoir si les amygdales ne le seraient pas chez l'homme.

AU TOTAL

I.- L'injection de cellules thymiques chez un animal nouveau-né tolérant du fait de son immaturité détermine la Maladie des Avortons ; cette activité des cellules greffées contre les constituants antigéniques de l'hôte, leur assigne une compétence immunologique, propriété encore corroborée par la production d'anticorps sériques lorsque la stimulation antigénique contourne la "barrière thymique" et par la possibilité d'un transfert de l'allergie retardée grâce aux cellules thymiques.

II.- La thymectomie chez l'animal nouveau-né détermine , lorsqu'il devient adulte, une Maladie cachectisante, mais plus ou moins complète selon les espèces et selon les races. Celle du Hamster doré se rapproche le plus du tableau clinique, biologique et anatomique de l'alymphocytose humaine.

Dans cette dernière, la coexistence occasionnelle d'un chiffre normal de plasmocytes, voire de gamma-globulines et d'une aplasie sévère des organes lymphoïdes intestinaux semble s'inscrire contre certaines conclusions formulées à propos d'un homologue chez l'homme de la bourse de Fabricius chez les oiseaux.

III.- La thymectomie pratiquée chez l'animal adulte n'engendre pas de carence immunitaire.

IV.- Enfin et surtout, la Maladie des avortons et la Maladie cachectisante sont similaires, la seconde étant un peu plus sévère.

C.-RESTAURATION DES FONCTIONS IMMUNITAIRES CHEZ L'ANIMAL THYMECTOMISE

1° - L'INJECTION DE CELLULES SPLENIQUES OU THYMIQUES,

réalisée par WASKMAN (7 - 199) chez le rat thymectomisé à la naissance ne permet pas de rétablir les capacités immunitaires comme l'atteste l'absence de sensibilisation à un antigène protéique.

2° - LES TRAVAUX DE MILLER (150 bis)

sont beaucoup plus riches en découvertes.

a.- Si les extraits salins de thymus et les cellules thymiques injectées par voie veineuse aussitôt après la suppression du thymus restent inefficaces ;

b.- Par contre, l'injection, 5 jours après la thymectomie, de cellules ganglionnaires provenant d'un adulte de la même lignée, prévient la maladie cachectisante dans 60 % des cas, et restaure le pouvoir de rejeter des greffes allogéniques.

c.- De même, la greffe au 10ème jour d'un thymus de nouveau-né de même lignée restaure la réactivité immunologique normale du receveur; en effet, un greffon cutané hétérologue apposé à la 6ème semaine se voit rejeté.

Par contre, si donneur et hôte sont de souches différentes, l'hôte tolérera les greffons cutanés provenant de souris de même lignée que le donneur alors qu'il rejettera les greffes d'autre constitution antigénique. Cette tolérance immunitaire spécifique est donc induite par le thymus allogénique.

Mais il ne s'agit que d'une induction : en effet, l'analyse cytologique des cellules thymiques et ganglionnaires de souris de souche T 6 greffées avec des thymus de provenance très variable, a permis de constater que 80 % des cellules, lors de la mitose, étaient des cellules de l'hôte.

Ces faits laisseraient supposer que l'induction d'une compétence immunologique se fait par un mécanisme humoral.

d.- De fait, MILLER a récemment utilisé un greffon thymique isologue irradié, donc dépourvu de petits lymphocytes : la maladie cachectisante n'apparaît pas et le greffon est repeuplé par les lymphocytes de l'hôte (reconnaissables si on utilise deux souches hétérologues). Ce résultat devait conduire à l'expérience suivante :

e.- OSABA et MILLER (156-157) placent le greffon dans une chambre millipore, imperméable aux cellules : le succès est encore complet.

3° - PARROTT et EAST (85, pp.530-532) ont repris certaines expériences :

a.- La greffe de thymus, les 12ème ou 15ème jours après la thymectomie :

. Si le greffon est placé sous la capsule rénale, la survie dépasse 182 à 184 jours ; le chiffre des lymphocytes est normal; et au sacrifice, les greffons sont normaux.

. Si la greffe est sous-cutanée, elle reste inefficace et la cachexie apparaît, les greffons restant intacts.

Ces auteurs en déduisent que le greffon doit être placé dans un organe où le courant circulatoire est intense :

b.- Une suspension de 5×10^6 cellules thymiques de nouveau-né ne prévient pas le syndrome secondaire ;

c.- Par contre, une transfusion de 4 à 5×10^6 cellules médullaires, 48 h. après la thymectomie, permet une survie normale de 221 à 224 jours, avec toutefois une discrète lymphopénie.

4° - HUVOS (110) reprend, en 1965, le problème des greffes thymiques placées en chambre de diffusion, chez des rats thymectomisés à la naissance et des rats-témoins n'ayant fait l'objet que d'un simulacre d'ablation. Il constate :

- que le chiffre des lymphocytes, initialement bas chez les premiers, le reste après la greffe ;
- qu'à la vérification anatomique, l'alymphoplasie des organes lymphoïdes persiste ; que les cellules ganglionnaires marquées à la thymidine traitée semblent être des cellules réticulo - endothéliales ;
- qu'enfin les greffons sont nécrotiques ou fibroblastiques dans les deux groupes.

Au total, l'auteur réfute un facteur humoral alléguant entre autre que la survie du tissu thymique dans les chambres de diffusion paraît peu probable.

5° - YUNIS et GOOD (209) envisagent à nouveau le problème des techniques de restauration immunitaire chez la souris, soit immédiatement après la thymectomie, soit lorsque la maladie cachectisante est déjà apparue :

a.- Les tentatives de prévention du syndrome

- Les fonctions d'immunité et la longévité sont rétablies par l'administration, intra-péritonéale, de 100 à 400 millions

de cellules thymiques, syngénétiques, hémi-allogéniques ou allogéniques provenant de donneurs nouveau-nés ou adultes. ;

- il en est de même avec 10 à 100 millions de cellules de rate d'adulte syngénétique, hémiallogénique ou allogénique ;

- des greffes de rates d'adulte, restaureront également la compétence immunologique ; par contre, les tentatives qui font appel aux greffes de rate de souris nouveau-nés échouent, et l'examen immunologique des cellules spléniques de l'hôte montre toutes les caractéristiques d'une incompatibilité vis-à-vis du donneur.

- Mais le problème reste complexe : en effet, les cellules spléniques ou thymiques de souris CH_3 injectées à des souris A vont déclencher une cachexie, tandis qu'en inversant donneurs et receveurs, on préviendra la maladie cachectisante.

d.- Des tentatives de guérison du Syndrome secondaire une fois apparu ont été couronnées de succès :

- par l'administration intrapéritonéale de 200 millions de cellules spléniques ou thymiques d'adulte syngénétique ;

- par l'injection intrapéritonéale de 200 millions de cellules spléniques allogéniques ou hémiallogéniques.

Le sacrifice des animaux guéris permit de noter que l'organisation folliculaire de la rate, des ganglions et des plaques de Peyer était normale, comparable à celle des animaux témoins ; rarement, on constatait une alymphoplasie extrême.

- Par contre, la greffe de thymus, que les donneurs soient adultes ou non, de même race ou non, n'enraye pas la maladie cachectisante.

AU TOTAL :

1.- <u>La prévention de la "wasting disease"</u> peut être réalisée :

- par la greffe d'organes : thymus d'adulte) isogénique ou
ou rate d'adulte) allogénique

- par l'administration intra-péritonéale de cellules :

= spléniques d'adulte)à histoincom-
= thymiques d'adulte ou de nouveau-né)patibilité
) faible

- par l'administration intra-veineuse : de cellules médullaires
de cellules ganglionnaires
d'adulte.

Par contre : la greffe de rate de nouveau-né,

l'administration intraveineuse de cellules thymiques de nouveau-né

restent inefficaces.

2.- La guérison du syndrome peut être obtenue :

- par l'administration intra-péritonéale de cellules spléniques isogéniques ou allogéniques, ou de cellules thymiques isogéniques, les deux d'adulte.

Par contre, les greffes de thymus d'adulte ou de nouveau-né

restent inefficaces.

Cependant, toutes les expériences ne sont pas concordantes ; d'autre part, les résultats diffèrent selon les doses, les voies d'introduction et la présentation d'un même organe, si bien que la cellule immunologiquement compétente devient rapidement le centre du problème, les études phylogénétiques établissant de façon péremptoire les relations qui existent entre l'apparition du petit lymphocyte chez les vertébrés inférieurs et les manifestations d'allergie retardée.

II.- LA CELLULE IMMUNOLOGIQUEMENT COMPETENTE

La cellule immunologiquement compétente est celle qui produit des anticorps ou peut devenir capable de le faire (140). Elle pose plusieurs problèmes :

A.- Sa Nature Cytologique

Définir la nature de la cellule immunologiquement compétente (C.I.C.) reviendrait à définir les divers types de réaction immunitaire, ce qui est rendu difficile par la multiplicité des cellules qui prolifèrent en réponse à un stimulus antigénique, à savoir : des macrophages de divers types, des lymphocytes, des plasmocytes et des cellules proches.

Seules, les cellules lymphoïdes mobiles semblent capables de produire des anticorps : histiocytes, lymphocytes et plasmocytes.

Les critères de compétence immunologique sont strictes (absorption de l'antigène, prolifération et synthèse de l'ADN et de protéines après stimulation antigénique, hyperbasophilie cytoplasmique et rapport $\frac{ARN}{ADN}$ élevé, mise en évidence de gamma-globulines intra-cellulaires, production d'anticorps in-vitro, transfert par les cellules d'une immunité adoptive, réaction contre l'hôte des cellules greffées, restauration immunologique et, enfin, absence de production d'immunoglobulines lors de leur déficit) et le petit lymphocyte est une des cellules qui les satisfasse le plus, en accord avec COWANS (87) et PORTER et COOPER (165).

Plusieurs expériences démontrent l'immuno-compétence du petit lymphocyte :

1.- Il induit la réaction du greffon contre l'hôte : (87)
En fonction de la quantité injectée, les petits lymphocytes d'une lignée parentale de rats, tuent les hybrides F_1 même irradiés; par contre, une suspension de grands lymphocytes est moins nocive.

2.- Il peut se transformer rapidement en cellules capables de division à cytoplasme très basophile et pyroninophile :

- en effet, les petits lymphocytes marqués à la thymidine tritiée, d'une lignée parentale de rat, injectés à un hybride F_1 , se transforment en grosses cellules hyperbasophiles marquées dans la pulpe blanche.

  Si on les injecte à une souris irradiée, ces grosses cellules transformées ont des chromosomes de rat.

3.- La première réponse immunitaire serait induite par l'interéaction de l'antigène avec les petits lymphocytes (88) :

. En effet, les petits lymphocytes qui infiltrent un greffon de peau homologue, ne sont formés qu'après la greffe ;

. Chez l'animal porteur d'un greffon allogénique toléré, l'injection de lymphocytes provoque le rejet de ce dernier ; les lymphocytes qui l'infiltrent ne sont pas les même que ceux qui ont été injectés, mais des lymphocytes nouvellement formés à partir de cellules pyroninophiles des centres germinatifs des follicules ganglionnaires, cellules qui proviennent elles-mêmes de lymphocytes stimulés par l'antigène.

Ainsi le petit lymphocyte pourrait être considéré comme une cellule évoluée pouvant se transformer après stimulation antigénique, en cellule hyperbasophile productrice d'anticorps.

Cette notion concorde avec la conception de YOFFEY (207 bis) pour qui il existerait deux types de lymphocytes sous un aspect morphologique identique : l'un pluripotentiel; l'autre "conditionné" par la rencontre d'un antigène et qui dès lors ne pourrait plus se transformer qu'en plasmocyte. Cette hypothèse semble plausible pour CASTAIRS qui, en microscopie électronique, a observé des petits lymphocytes mis en culture en présence de P.H.A., se transformer en plasmoblastes, et même en cellules réticulaires. Tous les auteurs ne sont pas unanimes sur de semblables faits (53).

L'étude des observations cliniques ne milite pas en faveur de cette transformation et laisse plutôt penser qu'il existe deux lignées indépendantes.

B.- Son Comportement dans les Processus d'Immunisation et de Tolérance

1.- Nous venons de voir les modifications cytologiques au cours du processus d'immunisation.

2.- Phénomènes cytologiques et histologiques en cours de tolérance :

Il était admis que la tolérance immunitaire acquise à un antigène était induite par l'injection très précoce, dès la naissance ou pendant la vie embryonnaire, de cet antigène, l'immaturité des C.I.C. expliquant cet état de réceptivité.

Cette immaturité est battue en brèche par une expérience de MATHE. (139; p.475)

Des souris irradiées à qui on injecte des cellules médullaires homologues et a fortiori hétérologues, d'adulte ou d'embryon, font un syndrome secondaire.

On voit que les cellules hématopoïétiques d'animaux immatures ne diffèrent pas de celles de l'adulte, quant à leur pouvoir de s'immuniser contre les antigènes de l'hôte.

Ainsi, il semble que l'état de tolérance réclame d'autres mécanismes sur lesquels de nombreux chercheurs se sont penchés :

1.- En 1962, HOWARD et MICHIE (107) pensent que l'animal nouveau-né est tolérant si on injecte l'antigène en faible quantité.

La même année, MICHIE (147) expérimentant sur la souris adulte arrive à la conclusion inverse : de fortes doses induisent la tolérance :

Ainsi est née la notion d'interprétation quantitative et non qualitative de la tolérance, avec, expérimentalement, un processus de parésie immunitaire.

L'immunisation ou la tolérance sont la résultante d'un équilibre et sont respectivement déterminés selon que le rapport :

$$\frac{\text{quantité d'antigène}}{\text{Nombre de cellules immunologiquement compétentes}}$$

est diminué ou augmenté.

Cependant, les cas de greffes hématopoïétiques posent plus de problèmes. Deux cas sont réalisés :

a.- Soit une réaction du greffon contre l'hôte.

Le nombre des C.I.C. est-il trop réduit et de ce fait le rapport trop élevé ?

La réalisation d'une radiochimère va déterminer un syndrome secondaire avec décès en 10-12 jours ; la vérification anatomique va constater des histiocytes (C.I.C.) capables potentiellement de lyser le greffon.

Il semble que l'abondance de l'antigène en regard de l'aplasie lymphoïde du receveur irradié détermine une lyse des C.I.C., après une hyperplasie temporaire de la rate et des ganglions de l'hôte précédant l'aplasie.

b.- Soit un état de tolérance de la part de la radiochimère : et dans ce cas, il semble que la tolérance résulte de la lyse des C.I.C. de l'hôte immunisés contre le greffon qui reste ainsi capable de s'immuniser contre d'autres antigènes.

La notion quantitative de la tolérance se trouve ainsi remise en question.

Mais HASEK va introduire la notion d'équilibre dynamique de la tolérance.

2.- EXPERIENCES DE HASEK (97 bis)

- En 1953, cet auteur réalisait chez deux poulets en parabiose une tolérance indéfinie à leurs érythrocytes réciproques.

- En 1962, reprenant ses études sur deux parabiontes, il pratique d'abord une greffe cutanée en chassé-croisé, puis leur injecte par voie veineuse ou par voie intra-péritonéale des antisérums spécifiques de l'espèce : il s'en suit une rupture de la tolérance aux greffes, avec abolition du chimérisme érythrocytaire. Par contre, si on injecte de façon réitérée des érythrocytes, en commençant une semaine après, on maintient la tolérance ; si on arrête cette source permanente d'antigène, la tolérance complète disparait à nouveau.

Ainsi : la tolérance aux cellules étrangères est un phénomène dynamique ;

la tolérance ne paraît plus être une "induction".

3.- CES EXPERIENCES D'INJECTIONS REITEREES D'UN ANTIGENE

ont été reproduites chez les animaux tout adultes qu'immatures à partir de sang homologue :

- chez le canard nouveau-né, une quantité de sang irradié correspondant à 1 % du poids du corps, est tolérée ;
- chez l'adulte, la quantité doit atteindre 10 % du poids du corps ; la tolérance sera ensuite maintenue par de petites injections répétées de sang (0,5 % du poids). Cependant, cette tolérance ne s'étend pas à la greffe cutanée.

Le rétablissement ultérieur de la tolérance aux cellules sanguines est possible chez l'oiseau nouveau-né, après avoir arrêté la stimulation antigénique pendant un mois : mais à chaque rétablissement il faudra augmenter les quantités transfusées.

Ainsi la facilité plus ou moins grande pour établir la tolérance dans une économie homo ou hétérologue paraît être fonction du plus ou moins grand nombre de cellules productrices d'anticorps mobilisées par les antigènes, et de la fréquence avec laquelle on effectue cette mobilisation.

C.- SA SPÉCIFICITÉ

Ce dernier problème soulève la notion de spécificité immunologique au stade cellulaire.

En effet, si la réaction " antigène - anticorps " est spécifique, le problème est de savoir où se situe la phase de spécificité de l'anticorps dans la réaction " antigène - prolifération allulaire - apparition de l'anticorps ".

Cette spécificité immunitaire est-elle :

a.- Humorale ? la spécificité proviendrait alors d'un réagencement d'une protéine sous l'action de l'antigène ou encore aurait pour substratum l'anticorps persistant après le conflit antigénique ;

b.- Cellulaire ? Et seul, ce mécanisme pourrait rendre compte de la mémoire immunologique.

Mais d'autres problèmes se posent alors sur les caractéristiques de la spécificité cellulaire :

a.- Est-elle totale ?

. BURNET (39) pensait, en 1959, que la capacité de produire un anticorps donné est un caractère prédéterminé de certaines clônes cellulaires avant toute pénétration de l'antigène dans l'organisme (théorie de la Sélection Clonale des C.I.C.)

. En fait, une série d'expériences sont en contradiction avec cette manière de voir :

- une seule C.I.C. immunisée contre plusieurs salmonelles ne synthétise qu'une seule variété d'anticorps (NOSSAL);
- avec les bactériophages, LENNOX et COHN (126) trouvent un résultat inverse, mais aussi significatif ;
- BURNET lui-même et BOYER finissent par démontrer le contraire en 1961 (38).

Ainsi la spécificité de la C.I.C. n'apparaît ni totale, ni définitive.

b.- Si elle n'est pas totale, quelles sont, dès lors, les LIMITES DE LA spécificité des C.I.C. ?

Il semble que la C.I.C. puisse secréter simultanément plusieurs anticorps, spécifiques de plusieurs antigènes différents.

L'expérience de LENNOX prouve qu'elle peut le faire simultanément; les travaux de WEIGLE (200) concluent à la production d'anticorps plus ou moins spécifiques d'un antigène donné.

L'ensemble de ces considérations amène à penser que l'anticorps serait :

- soit à spécificité incomplète, et il se différencierait complètement, par la suite, au contact d'un antigène ;
- soit à spécificité unique, mais il possèderait un motif antigénique commun à plusieurs antigènes.

La spécificité de la C.I.C. apparaît paucivalente :

c.- Par quel mécanisme la spécificité de la C.I.C. est-elle déterminée ?

α - à côté de la théorie de sélection clonale,

β - la théorie de sélection subcellulaire de MONOD (153) paraît plus séduisante :

La C.I.C., capable de produire tous les anticorps, verrait ses potentialités géniques, "répressées", sauf en ce qui concerne les anticorps naturels ; la spécificité apparaîtrait grâce à un "dérepresseur" qui pourrait être l'antigène.

On verrait ainsi la réaction en chaîne suivante :

Antigène combiné au répresseur spécifique ⟶ dérépression ⟶ activité génique ⟶ d'où synthèse d'un A.R.N. Messager spécifique ⟶ avec pour conséquence la synthèse de la protéine-anticorps, spécifique de l'antigène.

Ce schéma pourrait ainsi expliquer l'état de tolérance qui correspondrait à une répression, sa rupture entraînant l'apparition d'une réactivité immunitaire.

γ.- VOISIN (197-198) s'inscrit contre une telle conception d'inhibition passive des C.I.C. ; pour cet auteur elle serait caractérisée par une double réactivité immunitaire : réactivité de rejet, peut-être à médiation cellulaire, et réactivité de facilitation à médiation certainement sérique.

L'auteur s'appuie sur un certain nombre de faits :

1.- Les animaux nouveau-nés d'abord tolérants à des cellules allogéniques et réalisant une chimère, feront, par la suite, dans un certain nombre de cas, une "runt disease". De même, l'adulte irradié, ou à qui on a injecté de fortes doses de cellules spléniques allogéniques, perd sa tolérance et ferait un syndrome secondaire.

Si on leur prélève des cellules ganglionnaires pour les injecter à une souris isogénique, on va transférer à celle-ci le pouvoir de rejeter un homogreffon provenant des premiers (28). D'où l'assimilation de la réaction de rejet à l'hypersensibilité retardée spécifique, de nature cellulaire.

2.- Si on leur prélève du sérum pour l'injecter dans les mêmes conditions, la croissance du greffon sera facilitée et les centres immunitaires seront déprimés. D'où l'assimilation de la réaction de facilitation aux anticorps globulinémiques.

Ce dernier phénomène a été décrit par KALISS (118) sous le terme de "Enhancement Phenomenon" à propos de facilitation d'homogreffes tumorales par des anticorps globuliniques; il faut cependant noter que LINDER (129) obtient le même phénomène en greffant des cellules ovariennes, ce qui va contre la nature sérique du phénomène de facilitation.

A partir de ces notions, la tolérance serait un équilibre entre les deux réactions de rejet et de facilitation, mais un équilibre précaire qui peut être rompu à chaque instant.

Quel est, dès lors, le substratum de la différence existant entre les deux réactivités ?

- la notion de deux antigènes "T" et "H" de MEDAWAK (142) n'est pas justifiée ;
- les modalités d'injections, les doses ?
- ou le type des cellules lymphoïdes injectées, c'est-à-dire que la facilitation serait le fait des cellules les moins différenciées (foetales) et le rejet le fait de cellules adultes (197) ?

L'expérimentation animale et les essais cliniques répondront peut-être un jour à ces problèmes.

III._ THYMUS et IMMUNITÉ

Les petits lymphocytes et le thymus se présentent donc comme les deux supports morphologiques des phénomènes immunitaires. Il reste à définir leurs relations et les conclusions qui peuvent en découler dans les phénomènes d'immunité sérique et cellulaire. Ceci amène à étudier la physiologie du petit lymphocyte et la cyto-physiologie des organes lymphoïdes.

A.- PHYSIOLOGIE DU PETIT LYMPHOCYTE

Les petits lymphocytes, comme les plasmocytes, sont retrouvés dans le sang, la lymphe, le tissu conjonctif et les différents organes lymphoïdes. Cependant, l'expérimentation a érévélé qu'il ne s'agit pas d'une population homogène. En effet :

1.- LEUR LONGÉVITÉ EST VARIABLE :

- l'incorporation à l'A.D.N. des lymphocytes de P32 par OTTESEN en 1954, puis de C14-adénine par HAMILTON, en 1957, permettent de reconnaître dans le temps deux courbes évolutives : l'une rapide de 2 à 3 jours ; l'autre lente : de 100 à 200 jours ;
- d'autre part, on peut retrouver des lymphocytes à chromosomes fragmentés plusieurs années après la radiothérapie chez des malades humains ;
- mais cette longévité de certains lymphocytes contraste avec la brièveté de leur passage dans le sang; GOWANS, en dérivant la lymphe du canal thoracique du rat, où le débit quotidien est de 10^9 lymphocytes, a démontré que les lymphocytes du sang retournent dans la lymphe et de la lymphe dans le sang. Cette recirculation sanguine expliquerait cette discordance.
- Mais le thymus et la moelle sont exclus de la recirculation : des lymphocytes marqués et transfusés sont retrouvés dans les cordons lymphoïdes des ganglions, les follicules clos et la pulpe blanche de la rate, mais non dans ces deux organes.

D'autre part, les lymphocytes issus des organes lymphoïdes ne proviennent pas directement de ces derniers (sauf s'il y a stimulation antigénique) et entrent dans le cycle de la recirculation (94), tandis que les lymphocytes thymiques et médullaires (112) formés in situ passent dans le sang mais n'y reviennent pas dans les organes de départ.

Au total, il exis existe deux populations de lymphocytes : les lymphocytes à vie courte, d'origine thymique et peut-être médullaire ; des lymphocytes à vie longue.

Mais cette notion appelle nécessairement l'existence d'un organe capable de produire beaucoup plus de lymphocytes à vie courte que de lymphocytes à vie longue.

2.- LEUR ORIGINE

Ils proviennent de deux groupes d'organes :

1.- LE THYMUS : Déjà KINDRED (121) avait noté que l'écorce thymique produit beaucoup plus de cellules qu'en exige sa croissance. Le taux de mitose comparé aux autres organes lymphoïdes étant 7 fois plus élevé. (25). AXELRAD a remarqué que cette production était surtout intense au tout début de la vie, et EVERETT a démontré que 50 % des lymphocytes s'y renouvelle toutes les 36 heures.

Le thymus est donc vraisemblablement le lieu de production des lymphocytes à vie courte.

2.- LES ORGANES LYMPHOIDES PERIPHERIQUES : Ils fabriqueraient les lymphocytes à vie longue; mais on ne sait pas exactement où; les cordons folliculaires vraisemblablement.

3.- LEUR DESTINÉE

a.- Le marquage de l'A.D.N. lymphocytaire par la thymidine tritiée permet de constater qu'une partie de la marque radioactive se retrouve dans les noyaux de cellules épithéliales en régénération active et l'autre partie dans les organes lymphoïdes périphériques où les lymphocytes à vie courte effectueraient peut-être un transfert nucléique.

b.- Les lymphocytes à vie longue se transformeraient en fin d'évolution en grandes cellules souches basophiles qui se multiplieraient sous l'effet des antigènes, multiplication qui aboutirait à la formation de nombreux lymphocytes, effecteurs de l'immunité:

- soit directement, par contact avec les antigènes et ils seraient les substrats de l'immunité tissulaire ;
- soit indirectement, par l'intermédiaire des anticorps qu'ils élaboreraient (plasmocytes) et ils seraient les substrats de l'immunité humorale.

B.- HISTOLOGIE DES ORGANES LYMPHOÏDES

A.- LEUR STRUCTURE PHYSIOLOGIQUE RÉALISE DEUX TYPES

- 1.- LYMPHO EPITHELIAL, associant des lymphocytes à de grandes cellules claires étoilées d'origine épithéliale.

  - Le thymus présente cet aspect apparaissant comme un vaste massif épithélial colonisé par de très nombreux lymphocytes et pénétré par des vaisseaux entourés d'une gaine périthélio-conjonctive elle même séparéede l'épithelium par une membrane basale (46). Il n'y a ni plasmocytes, ni structure folliculaire.

- 2.- LYMPHO-RETOTHELIAL, constitué par des lymphocytes et des cellules réticulaires et histiocytaires, le tissu réticulaire étant plus ou moins groupé, et les cellules lymphocytaires et plasmocytaires étant disposées en nappe, ou en manchons périvasculaires, ou en follicules primaires ou encore en amas à centres clairs (folliculaires secondaires).

  - Les cellules rétothéliales se ramifient en prolongements qui s'infiltrent entre les lymphocytes. A leur niveau, la microscopie électronique a permis de repérer l'accumulation d'antigènes marqués.
  - La paroi endothéliale, épaisse, des veinules, est constamment traversée par des lymphocytes sanguins qui s'accumulent dans le ti tissu lympho-rétothélial.
  - Les ganglions et la pulpe blanche de la rate sont ainsi cons - titués.
  - Quant aux autres organes, ils sont mixtes :
    - . les amygdales ;
    - . les follicules clos (à prédominance rétothéliale),
    - . la bourse de Fabricius (à prédominance épithéliale).

B.- LE DÉVELOPPEMENT DE CES ORGANES EST ASYNCHRONE :

- Les cellules lymphocytaires apparaissent d'abord dans l'ébauche épithéliale du thymus ;
- Puis, selon les espèces, dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux ou le caeco-appendice chez le lapin ;

- Enfin, dans les organes périphériques lympho rétothéliaux, cette dernière phase survenant à la naissance chez l'homme, à la période périnatale chez le rat et le lapin, après la naissance chez la souris et le hamster.

Cette évolution progressive se fera dans le même ordre lors de l'involution des organes lymphoïdes.

C.- LA LYMPHOPOÏÈSE OBÉIT À DES LOIS DIFFÉRENTES

selon ces deux types d'organes.

1.- DANS LE THYMUS, elle est très active, autonome quelles que soient les conditions de croissance (thymus greffé ou non), et indépendant des conditions extérieures (des stimulations antigéniques ; insensibilité aux conditions "germ free").

2.- DANS LES ORGANES RETOTHELIAUX OU MIXTES, elle est :

a.- Immunodépendante : les stimulations antigéniques accélèrent la lympho et la plasmopoïèse ; les conditions "germ free" engendrent une hypoplasie ;

b.- Thymodépendante : Leur développement n'était possible qu'en présence de thymus.

B.- LE THYMUS ET LA PRODUCTION DES CELLULES IMMUNOLOGIQUEMENT COMPETENTES.

- Différentes théories permettent de comprendre, du moins théoriquement, la place que peut tenir la C.I.C. dans le phénomène d'immunité ; selon les théories informatives, les lymphocytes à vie longue seraient des cellules "déterminées" ou "à mémoire", informées par un premier contact antigénique. La recirculation les mettant en contact avec un nouvel antigène, elles deviendraient effectrices, soit directement, soit en élaborant des anticorps.

- Par contre, les rapports entre le thymus et les organes périphériques sont plus difficiles à saisir :

1.- Pour METCALF (143), la lymphopoïèse est stimulée par un facteur humoral d'origine thymique indépendant de toute participation cellulaire : le "lymphocytosis stimulating Factor".

2.- Pour BURNET (39), la capacité de produire un anticorps donné était une qualité génétiquement déterminée de certains clônes cellulaires, la fonction de l'antigène étant de stimuler la

prolifération des cellules de ce clône. Le thymus serait le lieu où les cellules lymphoïdes clonales prolifèreraient et se différencieraient.

Reprenant ses expérimentations, BURNET finit par conclure que les cellules ne seraient pas prédéterminées, mais que leur code génétique (capable de modifier la chaine des acides aminés) serait modifié par un antigène spécifique, ce qui aboutit à une théorie informative par sélection dans le code d'A.D.N. et d'A.R.N.

3.- Pour MILLER

Les cellules épithéliales thymiques élaboreraient un facteur humoral, semblable au lymphocystosis stimulating factor de METCALF, indispensable à la multiplication et à l'instruction immunologique des petits lymphocytes. D'autres lymphocytes émigrés du thymus constitueraient des "cellules à potentiel immunitaire"; sous l'action du facteur thymique d'instruction, ils deviendraient des cellules immunologiquement compétentes.

Les données recueillies sur la physiologie du petit lymphocyte et du tissu lympho-épithélial laisseraient supposer que l'immunité obéit au processus suivant (43) :

- Le thymus produit régulièrement et abondamment des petits lymphocytes à vie courte, non "informés" ;
- Ils gagnent le courant circulatoire et de là : soit les organes lymphoïdes où un premier contact les transformeraient en lymphocytes à vie longue ; soit les tissus périphériques où ils cèderaient leurs nucléosides aux cellules en voie de multiplication.
- Les lymphocytes à vie longue, ou lymphocytes à mémoire entreraient dans le circuit de la recirculation jusqu'au moment où un deuxième contact antigénique transformerait ces "cellules à potentiel immunitaire" en cellules effectrices, à compétence immunologique tissulaire ou humorale.

IV.- CONCLUSION

I.- La thymectomie à la période néonatale chez les animaux de laboratoire détermine une maladie cachectisante avec aplasie des organes lymphoïdes qui est similaire à l'alymphocytose, tout particulièrement celle du hamster doré, dont on sait que la colonisation périphérique par les petits lymphocytes thymiques s'effectue après la naissance.

II.- Cependant, on ne peut assimiler " état thymoprive " et " aplasie thymique " (l'éventualité de lobules thymiques ectopiques à la vérification chez l'homme ne permet pas de parler avec certitude d'athymie absolue en cas d'agénésie thymique) car :

1.- l'expérimentation n'a jamais réalisé d'aplasie isolée des corpuscules de Hassal ;

2.- certaines observations cliniques d'agénésie d'organes dérivant des 3ème et 4ème poches entobranchiales qui réalisent un état thymoprive ne comportent pas de lymphopénie :

. l'observation de LOBDELL en 1959 (130) ;

. l'observation de HUBER, CHOLNOKY et ZOETHOUT, en 1967, où les organes lymphoïdes périphériques sont presque normaux.

. l'observation de TAITZ et Coll. en 1966 (187), par contre, signale une lymphopénie inconstante.

Cette absence de parallélisme absolu dans l'étio-pathogénie du syndrome chez l'homme et l'animal pourrait expliquer que les thérapeutiques substitutives qui sont efficaces chez ce dernier, échouent chez le premier.

III.- Par contre, la maladie cachectisante et la maladie des avortons apparaissent comme un seul et même syndrome ; ce qui présente un intérêt évident dans trois observations :

1.- L'observation N°9 : le tableau clinique est celui d'une alymphocytose et conduit même à pratiquer une transfusion de cellules médullaires.

Mais cet enfant a reçu deux exsanguino transfusions massives à la naissance et le mécanisme de l'alymphoplasie pourrait relever d'un phénomène de greffe contre l'hôte avec pour conséquence un syndrome de "Runt disease " d'autant qu'il persiste quelques corpuscules de Hassal.
L'exsanguino-transfusion aurait-elle induit une greffe contre l'hôte par suite d'un déficit immunologique primitif ? (108).

2.- L'observation de KADOWAKI : le chimérisme foeto-maternel des cellules lymphocytaires sans mosaïcisme tissulaire ou érythrocytaire, laisse penser que des cellules lymphoïdes maternelles ont greffé le foetus in utero, déterminant à la naissance un syndrome de "runt disease" simulaire à la maladie homologue.

Le mécanisme ayant permis la greffe est hypothétique : soit par lésion accidentelle du placenta, comme l'avaient déjà pensé TAYLOR et POLANI en découvrant, en 1965, un chimérisme XX/XY des cellules sanguines et thymiques chez un embryon de 12 semaines ; soit par un déficit immunologique très particulier de l'enfant congénital (thymique ou non) ou acquis, la greffe contre l'hôte survenant avant la maturation immunologique du thymus (différenciation cortico-médullaire vers le 2ème mois ; apparition des corpuscules de Hassal à la fin du 3ème mois). On pourrait faire intervenir ce mécanisme à l'origine de la Maladie de GLAZMANN; mais comment expliquer l'absence d'hypotrophie in utero, ces enfants étant normaux à la naissance ? SIMONSEN (180) explique à propos de la tolérance de certains nouveau-nés vis-à-vis de cellules allogéniques, que celles-ci se trouveraient dans l'alternative, soit de devenir tolérantes aux antigènes du receveur, soit de se sensibiliser et risquer de disparaître ("suicide allergique"); il se formerait donc un équilibre entre les deux populations cellulaires, équilibre précaire qui disparaîtrait à la naissance, peut-être par défaut brutal d'une stimulation antigénique répétée de façon permanente et massive.

3.- Enfin, quelques syndromes d'ataxie telangiectasie réalisent parfois un tableau de "runt disease" ou "wasting disease" dont la survenue tardive pourrait correspondre à l'aplasie thymique avec disparition des corpuscules de Hassal comme si l'activité de "clônes interdits" échappaient au contrôle homéostasique général, comme elle le fait dans certaines maladies auto-immunes du collagène ou du muscle.

L'absence de notions précises sur l'étiologie première de l'alymphocytose rend aléatoires les indications thérapeutiques ; comme le font remarquer J. MARIE et A. HENNEQUET (136) à propos des greffes de thymus " peut-être assimile-t-on trop étroitement le syndrome de GLANZMANN à une thymectomie néonatale "; aussi les injections de cellules lymphoïdes matures sembleraient elles les plus aptes à restaurer une immunocompétence.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE DES TENTATIVES THERAPEUTIQUES À VISÉE ETIOLOGIQUE

- Dix tentatives thérapeutiques ont été réalisées.
- Leurs modalités varient en fonction des données de l'expérimentation animale, etn en fonction des échecs publiés par les différents auteurs
- Aucune sélection a priori n'intervient dans les indications. Chez deux enfants, le diagnostic a été porté dès la naissance ; l'acte théra - peutique fut donc effectué en pleine santé apparente. (Observ. N°2 et 6).

Chez les huit autres enfants, le tableau avant traitement correspond à l'allure générale de la maladie, telle que l'analyse des observations l'a définie :

. les conditions générales de survenue sont identiques, sauf l'enfant N°9 qui est prématuré.

. l'évolution se faisait jusqu'alors selon le schéma habituel, deux nourrissons ayant une vaccine extensive ;

. tous sont lymphopéniques au premier examen, et la majorité a une granulopénie.

I.- *EXPOSE SCHEMATIQUE des TENTATIVES THERAPEUTIQUES à visée Etiologique*

A.- GREFFES THYMIQUES ISOLEES : 3 CAS

1°.- OBSERVATION N° 1 (J. MARIE - A. HENNEQUET et Coll.)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Matériel : Fragment thymique de 10 g. prélevé du vivant du donneur.
- Donneur : Nourrisson de sexe féminin, de 6 mois (cardiopathie)
- Région greffée : Paroi postérieure du grand droit.
- Age du receveur : 29 jours.

b.- RESULTATS :

- Clinique : inchangée; aggravation progressive.
- Hématologique : Lymphopénie persistante. Neutrophiles : élevés, identiques, Eosinophilie : remontée.
- Immunologique : Rejet de greffe cutanée, mais ininterprétable.

c.- DUREE D'EVOLUTION :

- 15 jours.
- Tableau de cachexie oedemateuse.

d.- ORGANES LYMPHOIDES :

- Thymus : aplasie.
- Greffon thymique : Nécrose ; tissu fibreux ; Corpuscules de Hassal- nécrosés ou calcifiés.
- Lit du greffon : pas de signes de rejet.
- Ganglions : aplasie lymphoplasmocytaire ; réticulum normal.
- Rate : normale , non hypertrophiée.
- Appendice : atrophie lymphoïde.
- Foie : foyers de nécrose.

2°.- OBSERVATION N° 3 (ROSEN - GITLIN - JANEWAY)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Matériel : Fragment thymique de 5 g. prélevé du vivant du donneur.
- Donneur : 5 mois.
- Région greffée : sous-cutanée (cuisse).
- Age du receveur : 15 mois ½.

b.- RESULTATS :

- Clinique : inchangée.
- Hématologique : Lymphopénie et leucopénie persistantes.
- Immunologiques : Test à la Candidine : devient positif.
  DNFB : reste négatif
  Pas de rejet de greffe
  Pas de réaction cutanée aux leucocytes du donneur.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 40 jours.
- Insuffisance cardio-pulmonaire.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- thymus : aplasie.
- greffon thymique : diminué de volume, diminution des petits lymphocytes corticaux.
- ganglions : aplasie.
- rate : aplasie lymphoplasmocytaire.

3°.- OBSERVATION N° 8 (M. BERTHENOD - J.L. NIVELON et Coll.)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Matériel : thymus.
- Donneur : garçon décédé à l'âge de deux jours.
- Région greffée : sous le fascia lata.
- Age du receveur : 7 mois 28 jours.

b.- RESULTATS :

- Clinique : inchangée ; aggravation progressive.
- Hématologique : Lymphopénie : persistante ou aggravée.
  Leucocytose : inchangée ; normale.
  Eosinophilie : s'accentue.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 32 jours.
- Cachexie sévère.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Thymus : aplasie.
- Greffon thymique : fibreux, désertique.
- Ganglions : aplasie lymphoplasmocytaire; reticulum normal.
- Rate : aplasie.
- Appendice : pas de follicules.
- Foie : normal.

B.- TRANSFUSION ISOLEE DE CELLULES MEDULLAIRES

1°.- OBSERVATION N° 2 (J. MARIE - H. HENNEQUET et Coll.)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Matériel : 1,5 X 10^9 cellules médullaires.
- Donneur : adulte féminin de 22 ans.
- Voie : I.V.
- Age du receveur : 6ème jour.

b.- RESULTATS :

- Clinique : Apparition 5 jours plus tard de diarrhée fébrile (mais Colibacille 111 B_4) de vomissements, d'un exanthème morbilliforme, d'un sclérème et d'un ictère.
- Hématologique : Lymphopénie persistante.
  Neutropénie progressive et tardive.
  Eosinophilie discrète.
- L.C.R. : Plasmocytes.
- Immunologique : culture de lymphocytes négative.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 16 jours.
- Cachexie oedémateuse, avec ictère et convulsions.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Thymus : aplasique; quelques mastocytes.
- Ganglions : aplasie lymphoplasmocytaire.
- Rate : aplasie lymphoplasmocytaire ; foyer de nécrose.
- Appendice : aplasie lymphoïde ; infiltration d'histiocytes.
- Foie : foyers de nécrose.

2°.- OBSERVATION N° 9 (W.E. HATHAWAY - R.W. BRANGLE et Coll.)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Matériel : 0,4 X 10^9 cellules médullaires.
- Donneur : Jeune adulte masculin.
- Voie : I.V.
- Age du receveur : 4 mois.

b.- RESULTATS :

- Clinique : inchangée; aggravation.
- Hématologique : Paucytopénie persistante.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 7 jours.
- Tableau septicémique avec ictère.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Thymus : Aplasie lymphoplasmocytaire ; grandes cellules mononucléées; Corpuscules de Hassal diminués en nombre.
- Ganglions : Hypoplasie lymphoplasmocytaire ; Histiocytose.
- Rate : Volume normal; Aplasie; Histiocytose.
- Appendice : aplasie ; hypertrophie réticulaire.
- Foie : dégénérescence.
- Moelle : Infiltration histiocytaire.

C.- GREFFE THYMIQUE
ASSOCIÉE À
UNE TRANSFUSION DE CELLULES MEDULLAIRES

OBSERVATION N° 7 (F.S. ROSEN - S.P. GOTOFF et Coll.)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Age du receveur : 7 mois) 7 mois, 7 jours
- Matériel : 2 thymus : foetal et vivant (50 X 10^6 cellules
- Donneur : foetus féminin, fille de 2 mois) médullaires
- Voie : sous-cutanée. (mère
) I.V.
(

b.- RESULTATS :

	7 mois	7 mois 7 jours
- Clinique :	inchangée	amélioration
- Hématologique :	Lymphopénie persistante	Lymphopénie + Lymphocytose
	Hyperleucocytose	Neutropénie
- Immunologique :	Candidine : négative	Candidine : positive
	Cultures lymphocytes : 0	Culture : Chimérisme maternel

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 18 jours.
- Insuffisance respiratoire ; oedèmes avec ictère.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Thymus : aplasie.
- Greffon thymique : lysé.
- Ganglions : aplasie lymphoplasmocytaire.
- Rate : foyers de nécrose ; quelques lymphocytes.
- Appendice : aplasie.
- Foie : foyers de nécrose.
- Aucune cellules pyroninophyle dans les différents organes.

D.- TRANSFUSION ISOLÉE DE CELLULES FOETALES

OBSERVATION N° 39 (C.M. WHITE)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Matériel : cellules hépatiques et spléniques.
- Donneur : 2 foetus masculins jumeaux (14 semaines).
- Voie : I.V.
- Age du receveur : 7 mois 11 jours.

b.- RESULTATS :

- Clinique : inchangée ; aggravation progressive (vaccine)
- Hématologique : ?
- Immunologique : nouveaux éléments vaccinaux apparaissent.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 9 jours.
- Diarrhée hémorragique.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Thymus : absent.
- Ganglions : aplasie lymphoplasmocytaire ; hyperplasie réticulaire.
- Rate : volume normal ; nombreux monocytes.
- Foie : normal.

E.- THERAPEUTIQUES COMPLEXES

1°.- OBSERVATION N° 4 (E.G. ALLIBONE - W. GOLDIE - B.P. MARMION)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Age du receveur :	4 mois,19 j.	4 m. 24 j.	4 m. 26 j.	5 m.à 5 m.20 j.
- Matériel :	2 X 10^{12} moelle	pulpe splénique thymique	sang	Pulpe splénique
- Donneur :	foetus	foetus	Hyperimmunisé	Adulte
- Voie :	I.V.	I.M.	Exsanguino-	I M X 20

b.- RESULTATS :

- Clinique :	inchangée	aggravation	Id.	Id.
- Hématologique :	Lymphopénie	Id.	Id.	Id.
- Pneumologiques:	Vaccine extensive.	Id.	Id.	Vaccine stabilisée.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- 30 jours.
- Cachexie terminale.

d.- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- Thymus : absent
- Lieux d'injection de pulpe splénique adulte : quelques lymphocytes
- Ganglions : aplasie lymphoplasmocytaire.
- Rate : aplasie lymphoplasmocytaire.
- Foie : plage de nécrose.

2°.- OBSERVATION N° 5 (Cas I de W.H. HITZIG - H.E.M. KAY - H. COTTIER)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Age du receveur :	5 m. 8 j.	5 m.17 j.	5 m.25 j.	6 m. 8 j.
- Matériel :	Thymus	Moelle	Moelle	Thymus
- Donneur	foetus mâle			
- Voie	muscle grand droit	I.V.	I.V.	

b.- RESULTATS :

- Clinique	aggravation++	id.	id.	id.
- Hématologique	lymphopénie	remontée	lymphopénie	id.
- Pneumologique		ɣ glob. remontent	normales	normales
		(ɣ- globulinothérapie)		
- Biopsie				1° - Greffon thymique : vivant Ganglion : hypoplasique.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES LE PREMIER TRAITEMENT :

- 37 jours.
- Insuffisance respiratoire.

d.- PAS DE VERIFICATION POST MORTEM

e.- BIOPSIES :

- du greffon thymique : Histologie subnormale : Corpuscules de Hassal disparus : différenciation cortico-médullaire disparue.
- ganglion : Pas de follicules ; quelques lymphoblastes et lymphocytes et plasmocytes immatures.

3°.- OBSERVATION N° 6 (Cas II de W.h. HITZIG - H.E.M. KAY - H. COTTIER)

a.- MODALITES THERAPEUTIQUES :

- Age du receveur :	8-10 jours	1 m. 20 j.	3 mois	3 mois
- Matériel :	5 thymus	Broyat thymique	Thymus Broyat hépatique	Broyat hépatique
- Donneur :	Foetus mâle 12-19 sem.	5 foetus mâles	même foetus mâle	même foetus
- Voie :	Muscle Grand droit	I.V.		I.V.

b.- RESULTATS :

- Clinique :	Normale	Id.	Id.	
	prise de poids	Id.	Id.	
- Hématologique :	Lymphopénie persiste	Id.	Id.	Lymphocytose normale
- Immunologique :	γ - Glob. baissent	Id.	Id.	
	Greffe : pas de rejet	Id.	Id.	
	DNFB : négatif			
	Anticorps D.T.			Ascension du titre
	Culture lymphocytes			Négative
- Biopsie ganglionnaire		Alympho - plasie		Augmentation ± des lymphocytes.

c.- DUREE D'EVOLUTION APRES TRAITEMENT :

- Après le premier traitement : 5 mois.
- Après le dernier traitement : 2 mois.

- Insuffisance respiratoire avec diarrhée.

d.- PAS DE VERIFICATION ANATOMIQUE

II.- CONSIDERATIONS SUR LE CHOIX DES TECHNIQUES

I.- LA DATE

Dans l'expérimentation animale; le choix de la date par rapport au début de l'état thymoprive est capital. On a, en effet, vu plus haut que, si l'éventail des techniques utilisables est relativement étendu, lorsqu'il s'agit de prévenir le syndrome secondaire, par contre, il se trouve très limité lorsqu'il s'agit de guérir, circonstance à laquelle on est toujours réduit en clinique humaine. Malheureusement, les conditions d'extrême précocité thérapeutique n'ont été réunies que deux fois.

II.- LE CHOIX DU MATÉRIEL

1.- LA GREFFE DU THYMUS :

- Elle est réalisée six fois :

  . 2 fois chez des enfants peu touchés par la maladie : une fois, il était en parfaite santé et la greffe fut très précoce mais le matériel d'origine foetale; une autre fois (Observ. N°1), le thymus provenait d'un enfant ayant atteint l'âge de 6 mois, mais le malade, malgré un dépistage précoce, présentait les premiers symptômes de l'affection.

  . 4 fois, les symptômes cliniques étaient apparus : l'origine du thymus était diverse : il provenait d'enfant ou de foetus ou encore des deux à la fois.

2.- LES CELLULES MEDULLAIRES :

- Leur transfusion fut réalisée trois fois, comme premier geste thérapeutique , et deux fois en association.

  Théoriquement, plusieurs facteurs de réussite interviennent :

  - leur valeur comme compétence immunologique, faisant préférer les donneurs adultes ;

  - les doses.

  Or, dans un cas, les doses étaient considérables (2×10^{12}) (il s'agissait en outre de cellules foetales;)

  dans deux autres, les cellules provenaient d'adulte, mais les doses étaient trop faibles, comparativement à celles administrées à la souris.

Une fois (notre observation N°2), les conditions optima semblaient réalisées :

- période néonatale, avant l'apparition de tout signe clinique ;
- cellules médullaires d'adulte ;
- fortes doses : $1,5 \times 10^9$.

3.- LES CELLULES SPLENIQUES D'ADULTE :

Elles furent utilisées une fois dans des conditions apparemment satisfaisantes :

. L'enfant était, certes, déjà âgé ;

. Par contre, leur administration fut itérative, répétée vingt jours consécutifs par voie intramusculaire ;

. Et ceci chez un enfant ayant déjà reçu plusieurs types de cellules à bref intervalle.

Leur action ne fut d'ailleurs pas nulle dans l'immédiat.

4.- LES CELLULES THYMIQUES, HEPATIQUES et SPLENIQUES D'ORIGINE FOETALE :

Elles furent employées trois fois :

. Une fois, des cellules hépatiques et spléniques seules ; mais à une période tardive et par voie veineuse ;

. Les autres fois, associées, soit à une greffe du thymus, soit à des transfusions de moelle foetale.

5.- LES ASSOCIATIONS furent employées 4 fois, dont trois avec greffe thymique première.

Ces associations sont variées et groupent :

. soit des greffes de thymus foetaux et des cellules lymphoïdes d'adulte ou foetales,

. soit des cellules lymphoïdes foetales et adultes.

L'utilisation de fortes doses et la répétition à bref intervalle des gestes thérapeutiques semblent répondre aux notions expérimentales exposées plus haut à propos de l'induction de la tolérance et du maintien de l'équilibre dynamique de cette dernière.

III.- LE CHOIX DU SEXE ET DU DONNEUR

- Si le choix d'un donneur, dont le phénotype sanguin est le plus isogénique possible, est capital ;
- Par contre, du fait de la carence immunitaire du receveur, l'histo-incompatibilité du sexe ne pose aucun problème.

Le choix doit se porter de préférence sur un matériel de sexe opposé pour pouvoir pratiquer une étude immuno-génétique des lymphocytes sanguins et médullaires après le traitement.

IV.- LE CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION

1.- Pour les greffes, il serait préférable de les implanter dans un organes richement vasculairsé; le tissu sous-cutané ne paraît pas remplir cette condition chez l'animal.

2.- La voie intra-péritonéale qui semble être une voie d'introduction de choix chez l'animal à l'origine de certains succès, n'a jamais été utilisée chez l'homme.

III.- RESULTATS

- Ils sont évalués sur les critères suivants :

  - Etat clinique ; prévention de la cachexie ;
  - Le chiffre des lymphocytes et des neutrophiles sanguins ;
  - Le taux des Immunoglobulines ;
  - Les réponses humorales et cellulaires aux stimulations antigéniques ;
  - La réponse aux homogreffes cutanées ;
  - Les cultures de lymphocytes ;
  - L'aspect histologique des organes lymphoïdes et du foie à la vérification.

- Les références sont données par les conclusions de l'étude analytique des 37 observations sans traitement.

1.- RÉSULTATS SUR LES SYMPTOMES CLINIQUES

a.- Sur 19 gestes thérapeutiques, une seule fois on note une discrète amélioration clinique, qui correspond à un chimérisme de lymphocytes de l'enfant et de la mère.

Dans les autres cas, l'aggravation progressive suit son cours.

b.- Une fois une diarrhée semble déclenchée par une greffe de thymus.

c.- Dans notre Observation N°1, où le traitement fut très précoce, les symptpomes habituels de l'affection apparaissent cinq jours plus tard.

Dans l'ensemble, les thérapeutiques n'ont amélioré, même partiellement, aucun symptôme, qu'il soit digestif, infectieux ou mycosique.

2°.- RÉSULTATS HÉMATOLOGIQUES

Analyse en fonction des Modalités thérapeutiques :

1.- La lymphopénie persiste après l'acte thérapeutique 17 fois/19.

- Deux fois, elle disparaît mais de façon transitoire :

- Dans l'observation N°7, après une transfusion de cellules médullaires adultes; mais l'apparition d'un chimérisme constitué de 40 % de cellules maternelles fausse les résultats de l'hémogramme dont la numération des lymphocytes propres de l'enfant correspond à une lymphopénie absolue ;

- Dans l'observation N°6, la lymphocytose normale des deux derniers mois coïncide avec l'administration de cellules hépatiques réitérées et provenant du même donneur que pour la deuxième greffe thymique.

2.- La neutropénie persiste 4 fois sur 7 observations où le chiffre des granulocytes est signalé.

Cependant, ces résultats appellent les remarques suivantes :

1.- Au cours de l'évolution spontanée de l'affection, on note également une amélioration du chiffre des lymphocytes 2 fois/26.

2.- Si la neutropénie persiste malgré les traitements, cette proportion est similaire à celle des évolutions spontanées ; une fois, elle apparaît après une transfusion de moelle d'adulte.

3.- Quant à l'éosinophilie, elle est trop fréquente spontanément (10 fois/26), pour qu'elle prenne une signification quelconque, d'autant que le traitement ne lui fait pas subir d'essor particulier.

3°.- RÉSULTATS IMMUNOLOGIQUES

1.- IMMUNOGLOBULINES SERIQUES :

- Une fois (Observation N°5) leur taux s'élève; mais simultanément aux transfusions médullaires, le nourrisson reçoit de fortes doses de gamma-globulines.
- Ailleurs, leur taux ne remonte jamais.

2.- TESTS CUTANES D'ALLERGIE RETARDEE :

a.- Candidine : 2 fois les réactions, de négatives deviennent positives.

- Mais dans un cas le test au DNFB reste négatif.
- Dans les deux cas (greffe de thymus et cellules médullaires), il s'agit de tissus d'adulte ou d'enfant. (5 mois)

b.- L'allergie différée de la vaccine est conférée dans l'observation N°4 après 20 injections I.M. de pulpe splénique d'adulte. Mais, peu de temps auparavant, une exsanguino-transfusion de sang hyperimmunisé avait été effectuée.

La signification de ces résultats positifs est difficile à évaluer. Spontanément, on a déjà noté deux tests au DNFB positifs. Aussi est-il permis de se demander si ce transfert passif d'un des aspects de l'immuno-compétence correspond vraiment à une colonisation active du receveur, ou encore à une induction fonctionnelle de ses centres lymphoformateurs.

3.- ANTICORPS VACCINAUX CIRCULANTS :

Une fois les anatoxines diphtériqu et tétanique font apparaître un faible titre d'anticorps spécifiques, à la suite d'une greffe thymique associée à l'injection de broyats hépatiques.

4.- HOMOGREFFES CUTANEES :

La réponse aux homogreffes est étudiée trois fois; les enfants restent tolérants. Dans l'observation N°1, on signale un rejet de greffe au 10ème jour, mais l'autogreffe témoin l'est également.

5.- CULTURE DE LYMPHOCYTES :

Tentée deux fois, elle réussit une fois pour révéler un chimérisme après une greffe de thymus.

Mais la découverte d'un chimérisme par KADOWAKI sans qu'aucune thérapeutique ne soit pratiquée, enlève toute sa valeur à ce résultat.

Cependant, dans les deux cas d'ailleurs, il est un fait certain, c'est la possibilité pour les lymphocytes du malade de pouvoir se multiplier lorsqu'existe un chimérisme ...

4°.- RÉSULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

1.- ETUDE ANALYTIQUE

a.- THYMUS : Alymphoplasie : 8 fois/8 ..... 100 %

Une fois présence de quelques corpuscules de Hassal : on a vu les discussions étiologiques qu'elle pose.

b.- CANGLIONS :

Atrophie volumétrique : 8 fois/9 ..... 88 %
Aplasie folliculaire : 9 fois/9 ..... 100 %
Aplasie lympho-plasmocytaire : 8 fois/9 ..... 88 %

Dans un cas, on note la présence de lymphoblastes, et de lymphocytes et plasmocytes immatures : il s'agit d'une biopsie ganglionnaire après transfusion de moëlle.

Dans un cas, une infiltration histiocytaire : ..... 11 %

c.- RATE :

Aplasie lymphoplasmocytaire : 6 fois/8 ..... 75 %
Foyers de nécrose : 2 fois/8 ..... 25 %

Trois fois, elle est de volume normal :

. Une fois après greffe de thymus,

. Une fois, elle est alymphoplasique, mais avec histiocytose,

. Une fois, elle est infiltrée d'histiocytes.

La nécrose splénique est une fois secondaire à une transfusion de moelle.

d.- TRACTUS DIGESTIF :

. Aplasie : 5 fois/5 ..... 100 %
dont 1 infiltration histiocytaire.

e.- FOIE :

. Foyers de nécrose : 5 fois/7 ..... 71 %

f.- GREFFONS ET LIT DU GREFFON :

. Les vérifications ont été pratiquées (sur 6) :

- Le greffon est "nécrosé" ou "lysé" ou "fibreux" ou "désertique" ;

- Le lit est décrit une seule fois : " pas de granulome inflammatoire ".

AU TOTAL :

la sévérité des résultats ne permet pas de faire une étude comparative en fonction de chaque technique thérapeutique ; une fois

des stigmates de réaction de greffe contre l'hôte ont été soigneusement recherchés : ils n'existaient pas. Dans les autres cas, on signale trois infiltrations histiocytaires correspondant à des transfusions de cellules médullaires (2 fois) ou spléniques (1 fois).

II.- ETUDE DANS LE CADRE GÉNÉRAL DE LA MALADIE

- Les caractères qualitatifs histologiques sont les mêmes que l'enfant soit traité ou non.

- La fréquence de l'aplasie lymphoplasmocytaire, la fréquence de l'homogénéité de son existence dans les différents organes (9 fois/10), enfin, la fréquence beaucoup plus élevée de foyers de nécrose hépatique (71 % des cas contre 23 %), sont beaucoup plus élevés chez les enfants traités que chez les non traités.

  A cette notion d'aplasie sévère, s'ajoutent les résultats de l'évolution chronologique.

5°.- DURÉE DE VIE ET SURVIE APRÈS LE TRAITEMENT

1.- Trop de facteurs interviennent dans chaque tentative thérapeutique pour se permettre de tirer des conclusions sur les avantages ou les inconvénients de chacune d'elles.

- Tout au plus pourrait-on comparer les survies consécutives aux thérapeutiques préventive et curative :

  . dans le premier cas, elles s'étendent de 16 jours à 5 mois ;

  . dans le second cas, de 7 jours à 40 jours.

Mais la survie de 5 mois reste exceptionnelle :

. la précocité de l'acte thérapeutique est un atout majeur pour l'efficacité de la greffe thymique ;

. mais si l'on se réfère à l'expérimentation animale, l'origine foetale du greffon thymique, puis l'injection intra-veineuse de broyat thymique foetal à un âge déjà avancé, ne réalisent pas des conditions optima.

On ne peut que constater cette réussite partielle, l'origine exclusivement foetale des organes introduits chez le petit malade, la répétition des gestes thérapeutiques et enfin l'association dernière d'un organe inducteur (le thymus) à des cellules effectrices provenant du même donneur et rejetées à bref intervalle.

2.- Comparée aux données évolutives de la maladie non traitée, on constate que :

- la durée moyenne de vie des cas traités est de 6 mois ½ ;
  et celle des non traités de 12 mois.

- la durée moyenne d'évolution morbide :

  . pour les enfants traités, de trois mois,

  . pour les enfants non traités, de cinq mois.

- enfin, la durée de survie après le traitement est de 38 jours, cette dernière donnée pouvant expliquer la brièveté plus grande de leur évolution clinique.

IV.- CONCLUSION

1.- L'étude comparative des tableaux clinique et biologique, des deux groupes de nourrisson, traités et non traités, montre que le traitement à visée étiologique a été appliqué à une série homogène de malades.

2.- Les tentatives thérapeutiques s'inspirent de l'expérimentation animale; mais elles s'attirent deux remarques :

a.- elles sont effectuées trop tardivement par rapport au début de l'affection ;

b.- dans le détail, elles s'éloignent sensiblement de la rigueur expérimentale.

3.- Il ressort de l'analyse des tentatives thérapeutiques précédemment décrites :

a.- que l'apparence d'une récupération des capacités immunitaires est exceptionnelle ;

b.- lorsque celle-ci est notée, elle est partielle, n'intéressant qu'un des aspects de la compétence immunologique ;

c.- qu'il n'existe pas de preuve que ces thérapeutiques aient entraîné une colonisation active du receveur par les cellules immunologiquement compétentes.

4.- Il est par conséquent impossible de juger de l'efficacité de ces thérapeutiques sur d'autres critères que la durée de survie des malades traités; or :

a.- la durée de survie moyenne des enfants traités est plus courte que celle des témoins ;

b.- le processus d'alymphoplasie semble même plus intense chez les enfants traités que chez les témoins.

5.- Cette aggravation apparente de la situation clinique et hématologique des malades traités par les méthodes à visée étiologique pourrait être corroborée par les constatations de PARROTT et EAST à propos de certaines souris thymectomisées dont l'injection de cellules étrangères aggrave la "wasting disease" et le taux de mortalité : tout se passe comme si on renforçait la "wasting disease" préexistante par une "runt disease", les deux syndromes étant, par ailleurs, similaires.

6.- On ne retrouve pas, après traitement, de stigmates de phénomène de réaction de greffon contre l'hôte :

- l'injection intra-dermique de leucocytes du donneur dans l'observation N°3 ne provoque pas de réaction cutanée ;

- absence de cellules pyroninophiles dans les organes lymphoïdes ;

- enfin, absence de basophilie au niveau des greffons cutanés, cette basophilie cutanée représentant, pour MEDAWAR et BRENT (205) un critère simple et fidèle.

CONCLUSIONS

Nous rapportons deux observations d'ALYMPHOCYTOSE CONGENITALE survenue dans la même fratrie. Leur originalité tient à la précocité du diagnostic d'une part, en raison du décès d'un frère aîné atteint de la même affection, et, d'autre part, à la tentative très précoce d'un traitement visant à restituer une compétence immunologique selon deux techniques différentes : une greffe thymique au vingt-huitième jour chez le premier ; une transfusion massive de cellules médullaires provenant d'un adulte jeune chez le second.

L'échec fut complet, la mort survenant respectivement quatorze et seize jours après le geste thérapeutique.

Près d'une soixantaine d'observations, plus ou moins typiques, de Lymphocytophtisie de GLANZMANN et RINIKER sont actuellement connues ; nous en avons retenu quarante-sept et, si l'on excepte nos deux cas, huit font état d'un traitement à visée étiologique.

La similitude entre l'affection humaine et certains états de déficit immunitaire obtenus chez l'animal donne à l'Alymphocytose un caractère quasi expérimental ; par contre, l'absence de parallélisme entre les tentatives de restauration des fonctions immunitaires chez l'homme et l'animal, invite à discuter les essais thérapeutiques.

Dans une première partie, nous étudions systématiquement les données cliniques, biologiques et anatomiques des observations d'alymphocytose humaine, ce qui nous permet :

- d'une part, de préciser la nature et la fréquence des symptômes initiaux, avec pour corollaire les possibilités d'un diagnostic précoce ;

- d'autre part, de rassembler les différents éléments cliniques, biologiques et anatomiques du syndrome qui vont servir de base à l'étude des cas traités.

La revue des expériences pratiquées sur l'animal de laboratoire permet de penser que l'enfant fait un syndrome qui est l'équivalent de la

" Maladie cachectisante " de l'animal thymectomisé à la naissance. Cette similitude a justifié l'application à l'homme de procédés analogues de restauration immunitaire.

Furent ainsi proposées : la greffe de thymus, les perfusions de cellules médullaires adultes ou de cellules foetales et les injections de cellules spléniques adultes ; puis les échecs grandissant, la combinaison des méthodes précédentes.

L'analyse comparative des deux groupes d'observations, avec et sans traitement à visée curative, conduirait à conclure à l'effet aggravant de l'apport de cellules immunologiquement compétentes étrangères.

Ces constatations concorderaient d'ailleurs avec les données expérimentales, qui font apparaître une aggravation de l'état des animaux qui sont traités alors que la maladie cachectisante a déjà débuté.

VU et PERMIS d'IMPRIMER :

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

G. B R O U E T

Le PRESIDENT DE LA THESE :

Julien M A R I E

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. R O C H E

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALLEN J.C. and KUNKEL H.G.

Antibodies against gamma-globulin after repeated blood transfusions in men.

J. Clin. Invest., 1966, 45, 29.

2.- ALLIBONE E.C., GOLDIE W. and MARMION B.P.

Pneumocystis Carinii pneumonia and progressive vaccina in siblings.

Arch. Dis. Child., 1964, 39, 26-34.

3.- ALDRICH R.A., STEINBERG A.G. and CAMPBELL D.C.

Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoïd dermatitis and bloody diarrhea.

Pediatrics 1954, 13-133.

4.- AMIEL J.L. et BREZIN C.

La Physiologie du thymus.

Presse Méd., 1965, 73, 6, 781-786.

5.- AMLIE R. Moniliase (Lymphocytophtisie essentielle de GLANZMANN et RINIKER).

Ann. Pediat. (BALE), 1952, 179, 316-320.

6.- ARCHER O.K. and PIERCE J.C.

Role of thymus in development of immune response.

Fed. Proceed., 1961, 20, 26.

6 bis.- ARCHER O.K., SUTHERLAND D.E.R., and GOOD R.A.

Appendix of the rabbit : a homologue of the bursa in the chicken.

Nature (LONDON), 1963, 200, 337.

7.- ARNASON B.G., JANKOVIC B.D., WAKSMAN B.H., WENNER and STEN C.

Role of the thymus in immune reactions in rats. II, Suppressive effect of thymectomie at birth on reactions of delayed (cellular) hypersensibility and the circulating small lymphocyte.

J. Exp. Méd., 1962, 116, 177-186.

8.- AUERBACH R. Development studies of mouse thymus and spleen
National Cancer Institute Monograph., 1963, 11, 23.

9.- AZAR H.A. Role of adult thymus in immunity and lymphopoiesis. Observation in young adult. C_3H Mice.
Archives of pathologie CHICAGO, 1963, 76, 6, 653-658.

10.- AZAR H.A. Bacterial infection and Wasting in neonatally thymectomized rats.
Proc. Soc. Exp. Med. Biol. 1964, 116, 817-823.

11.- AZAR H.A., SNYDER R.W. and WILLIAMS J.
Dissociation between serum gamma-globulin and precipitin antibody in rats thymectomized at birth.
Fed. Proc. 1963, 22, 600.

12.- AZAR H.A., WIENER J. and SPIRO D.
Development of plasma cells : Electron microscopic observations in neonatally thymectomized rats. (Abstract).
Amer. J. Path. 1965, 46, 7.

13.- AZAR H.A., WILLIAMS J. and TAKATSUKI K.
Development of plasma cells and Immunoglobins in neonatally thymectomized rats.
In : The thymus. Defendi V. and Metcalf D. (Eds) the Wistar Institute Press, PHILADELPHIA, 1964, 75-88.

14.- BACH F., HIRSCHHORN K., SCHREIBMAN R.R., and RIPPS C.
Immunological responses of human lymphocytes in vitro.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 120, 299.

15.- BADOUAL J. Désordres hématologiques observés au cours des carences immunitaires primitives.
Thèse PARIS, 1964. N°590

16.- BARANDUN S., STAMPFLI K., SPENGLER G.A., RIVA G.
Die Klinik des Antikörpermangelsyndroms.
Helv. Med. Acta, 1959, 26, 2 et 3/4, 163-367.

17.- BARBERO G.J., GRAY A., MAC NAIR-SCOTT T.F. and KEMPE C.H.
Vaccinia gangrenosa treated with hyperimmune vaccinia gamma globulin.
Pediatrics, 1955, 16, 5, 609-618.

18.- BARKER B.E., FARNES P., and FANGER H.
Mitogenic activity in Phytolacca americana (pokeweed)
Lancet, 1965, 1, 170.

19.- BARKER B.E., FARNES P. and LAMARCHE P.H.
Peripheral Blood Plasmacytosis following Systemic Exposure to phytocca Americana (Pokeweed) ;
Pediatrics 1966. 37, 6, 924-933.

20.- BELLANTI J.A., ARTENSTEIN M.S. and BUESCHER E.L.

Ataxia - telangiectasia : Immunologie and Virologic studies of serum and respiratory secrétions.

Pediatrics 1966, 37, 6, 924-933.

21.- BELTAOS E. and Mac CREADIE SR.

Thymic alymphophasia with pancreatic fibrosis and mucoviscidosis

J. Lancet., 1965, 85, 254.

22.- BERNARD R., COIGNET J., CASAMATA G. et GERIN E.

Un nouveau cas de lymphocytophtisie avec hypogamma - globulinémie à manifestations respiratoires prédominantes.

Pédiatrie LYON, 1963, 18, N°7, 821-824.

23.- BERNHEIM M., CREYSSL R., GILLY R. et FOURNIER P.

Agammaglobulinémie congénitale avec stétorrhée chez deux jumeaux hétérozygotes de sexe différent.

Pédiatrie, 1959, 14, 8, 881-886.

24.- BETHENOD M., NIVELON J.L., GILLY J. (Mme), POUILLAUDE J.M.

Un nouveau cas d'aplasie lympho-plasmocytaire avec agammaglobulinémie et pneumonie à "Pneumocystis Carinii". Echec d'une greffe de thymus.

Pédiatrie 1966, 21, 1, 87-94.

25.- BIERRING F. Quantitative investigations on the lymphomyeloïd system in thymectomised rats. In Haemopoïesis : Cell production and its Regulation, p.185. Ciba foundation symposium edited by G.E.W. Wolstenholme et M.O'CONNOR, CHURCHILL (LONDON), 1960.

26.- BIGLER J.A. and SLOTKOW SKI E.L.

Smallpox vaccination with prolonged vaccinia.

Pediatrics 1951, 7, 1, 24-33.

27.- BILLINGHAM R.E., DEFENDI V., SILVERS W.K., and STEINMULLER D.

Quantitative Studies on the induction ofsskin homografts and on runt disease in neonatal rats.

J. Nat. Cancer Inst.1962, 28, 365.

28.- BILLINGHAM R.E., SILVERS W.K. and WILSON D.B.

Adoptive transfer of transplantation immunity by means of blood-borne cells.

Lancet, 1962, 1, 512.

29.- BINET J.L. Lymphopoïese et Lymphocytes

Revue du Praticien, 1966, XVI, 12 bis, 1685-1686.

30.- BLATTNER R.J. Generalized B.C.G. infection in " Comments on Current Literature ".

The Journal of Pediatrics, 1964, 65, 2, 311-314.

31.- BODER E. and SEDGWICK R.P.

Ataxia telangiectasia. A review of 101 cas.
In Cerebellum, Posture and Cerebral Palsy.

Little Club. Clin. Develop. Med., Geoffrey Walsh, Ed., 1963, 8, 100.

32.- BONNEVIER J.O., KILLANDER, J.O.L. and WAHLQUIST Bo.

Congenital agammaglobulinaemia in the brother of a by who died of generalized B.C.G. infection.

Acta paediatrica 1964, 53, 55.

33.- BOUTON M.J., MAINWARING D. and SMITHELLS R.W.

B.C.G. Dissemination in congenital hypogammaglobulinaemia.

British Medical Journal 1963, N°5344, 1512-1515.

34.- BRETON A., WALBAUM R., BONIFACE L., GOUDEMAND M., DUPONT A.

Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinemie chez un nourrisson.

Arch. Franç. de Pédiatrie, 1963, 20, 2, 131-146.

35.- BRIDGES R.A., CONDIE R.M., ZAK S.J. and GOOD R.A.

The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period.

J. Lab. Clin. Med., 1959, 53, 331-357.

36.- BRUTON O.C. Agamma-globulinemia -

Pediatrics, 1952, 9, 6, 722.

37.- BURKE B.A., KROVETZ L.J. and GOOD R.A.

Occurence of pneumocystis Carinii pneumonia in children with agammaglobulinemia.

Pediatrics, 1961, 28, 196.

38.- BURNET F.M. et BOYER G.S.

Chorio-allantoic lesion in the Simonsen phenomenon.

J. Path. Bac. 1961, 81, 141.

39.- BURNET F.M. The Clonal selection theory of acquired immunity.
CAMBRIDGE Uni. Press. 1959 (CAMBRIDGE).

40.- BURTIN P., GRABAR P.
Données actuelles sur les immunoglobulines.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, 9, 5, 483.

41.- CAHALANE S.F. Pneumocystis Carinii pneumonia : report of a case and review of the literature.
J. Irish. Med. Ass., 1962, 50, 133.

42.- CATTAN R., VESIN P.
Manifestations intestinales des carences immunitaires.
Journées Françaises de gastro-entérologie.
MASSON, PARIS, 1961.

43.- CAZAL P. L'apparente dualité du système lymphoïde.
44.- CAZAL P.
I.- La signification physiologique dans l'immunité et la tolérance.
II.- Id.
La Presse Médicale, 1966, 74, 47, 2401-2404.
1966, 74, 48, 2469-2473.

45.- CHIBA Immunlogically produced lymphopenie.
Archives of Internal Medecine, CHICAGO, 1965, 115, 5, 558-564.

46.- CLARK S.L. The "Hemato-thymic barrier " examined with the electron microspe.
Abstract, Fith International Congress for electron Microscopy, NEW YORK. Academic Press 1962.

47.- CLARK S.L. The thymus in mice of strain 129/J studied with the electron microscope.
Am. J. Anat. 1963, 112, I.

48.- CLAY A. Hypoplasie lymphoïde congénitale.
Semaine des Hôpitaux, PARIS.
Archives d'ana. path. 1964, 12, 1 (Mars) A 43 - A. 45.

49.- CLEMENT R. Hypoplasie héréditaire du thymus et aplasie lymphocytaire.
Presse Médicale, 1965, 73, N°7, 339-340.

50.- COHEN M.W. et THORBECKE G.J.

Interférence de cellules lymphoïdes de nouveau-né avec l'établissement d'une absence de réponse immunologique à un antigène protéique.

Proc. Soc. Exper. Biol. Med. Janvier 1963, 112, I, 10-12.

51.- CONNOLLY J.H., DICK G.W.A. and FIELD C.M.B.

A fatal case of Progressive Vaccinia.

British Medical Journal 1962, 5288, 1315-1317.

52.- COMSA J. Les mécanismes possibles de l'influence du thymus sur les lymphocytes

Semaine des Hôpitaux de PARIS.

Path. et Biol. 1965, 13, N°11-12/13/14. 665-670.

53.- COOPER B.H. et AMIEL J.L.

La prolifération des lymphocytes humains "in vitro".

Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 1965, 10, 5, 469-487.

54.- COOPER H.L. et RUBIN A.D.

Le métabolisme du R.N.A. du lymphocyte.

Lancet, 1965, 7415, 723-724.

55.- COOPER M.D., PETERSON R.D.A. and GOOD R.A.

Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken.

Nature (LONDON), 1965, 205, 143.

56.- CORBEEL L., LAHEY E. et GUEST G.M.

L'Hypogamma globulinémie chez l'enfant.

Arch. Franç. de Péd. 1954, 11, 6, 561-578.

57.- COTTIER H. und BARUNDUN S. Von

Morphologische Pathologie des antikörpermangelsyndroms.

Helvetica Medica Acta 1959, 26, 3/4. 461-539.

57 bis.- CRABBE P.A. and HEREMANS J.F.

Selective Ig A Deficiency with steatorrhea.

The Am. Jour. Med. 1967, 42, 2, 319-326.

58.- CRONKITE E.P., JANSEN C.R., COTTIER H., RAI K. and SIPE C.R.

Lymphocyte production measured by extra corporeal irradiation cannulation and labelling techniques.

Ann. N.Y.A. Sci., 1964, 113, 566.

59.- DAMESHEK W. " Immunoblastes " et " Immunocytes ". Essai de nomenclature fonctionnelle.

Blood., 1963, 21, 2, 243-245.

60.- DELAITRE R. et FONTY P.

Un cas d'hypoprotéinémie d'apparence essentielle avec hypogamma-globulinémie chez un enfant de deux ans.
Archives Françaises de Pédiatrie, 1954, 11, 6, 641-643.

61.- DELAITRE R., FONTY P., HARTMANN L. et GALLAND J.

Evolution et Conclusion d'un cas d'agamma-globulinémie congénitale.

Archives Françaises de Pédiatrie, 1958, 15, 7, 968-973.

62.- DE VRIES M.J., VAN PUTTEN L.M., BALWER M. et VAN BEKKUM D.W.

Lésions suggérant une réactivité auto-immune chez des souris atteintes de la "runt disease" après thymectomie néonatale.

Revue Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, 9, 381-397.

63.- DONOHUE W.L. Alymphocytosis.

Pediatrics, 1953, II, 129-139.

64.- DOUGHERTY T.F., BERLINER M.L., SCHNEEBELI G.L. and BERLINER D.L.

Hormonal Control of lymphatic structure and function.

Ann. New York Acad. Scie. 1964, 113, 825.

65.- FABIANI G., DELAUNAY A.

Un problème d'actualité : la place du thymus en Immunologie.

Biol. Medic. 1963, II, 446 (Nombreuses références sur l'expérimentation animale).

66.- FALKMER S., LIND A. and PLOMAN L.

Fatal tuberculosis from B.C.G. vaccination.

Acta Paediat. (Stockh) 1955, 44, 219.

67.- FARBER S. and VAWTER G.F.

Clinical pathological Conference.

The Jour. of Pediatrics, 1964, 65, 141-149.

68.- FIREMAN P., JOHNSON H.A. and GITLIN D.

Presence of plasma cells and gamma-I-M. globulin synthesis in a patient with thymic Alymphoplasia.

Pediatrics, 1966, 37, 3, 485-492.

69.- FLEWETT T.H. and KER F.L.

A case of vaccinia necreosum (or progressive vaccinia) with severe hypogamma globulinaemia treated with n(methylisatin beta-thiosemicarbazone (33 T 57).

J. Clin. Path. 1963, 16, 271.

70.- FORBES J.I. et MILAZZO S.C.

A metabolic defect of the lymphocytes in a case of hypogamma globulinaemia.

Australasian Annals of Medecine, SYDNEY. 1965, 14, 4, 311-316.

71.- FOWLER R. Jr., SCHUBERT W.K. and WEST C.D.

Acquired partial tolerance to homologous skin grafts in the human infant at birth.

Ann. NEW YORK Acad. Sc. 1960, 87, 403.

72.- FREYCON F. L'aplasie lymphoblasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogamma globulinémie.

Thèse LYON, 1960, N°47.

73.- FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F. et GERMAIN D.

La lymphocytophtisie essentielle : aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogamma globulinemia.

Jour. Med. LYON, 1961, 42, 982, 147-192.

74.- FUDENBERG H.H. and FUDENBERG B.R.

Antibody to hereditary human gamma globulin (g m) factor resulting from maternal - fetal incompatibility.

Science, 145, 3628, 1964, 170-171.

75.- GARDBORG O., IVERSEN O.H., TORHEIM B.J. and HESSELBERG I.

Generalized B.C.G. infection with fatal course in an infant.

Acta Paediatrica, 1963, 52, 293-303.

76.- GIEDION A. et SCHEIDEGGER J.J.

Parésie Immunologique congénitale par absence de bêta - 2 - globulines et de quantités normales de gamma globulines.
Helvet. Paed. Acta, 1957, 12, 3, 241-259.

77.- GITLIN D. and CRAIG J.M.

The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia.

I - Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relation to infection.

Pediatrics, 1963, 32, 517-530.

78.- GITLIN D. and JANEWAY C.A.

Agammaglobulinemia : Congenital acquired and transient forms.

Progress in Hematology, 1956, 1, 318-329.

79.- GITLIN D., ROSEN F.S. and JANEWAY C.A.

The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia.

II - Delayed hypersensitivity and homographt survival in a child with thymic Alymphoplasia.

Pediatrics. 1964., 33, 711-721.

80.- GITLIN D., VAWTER G. and CRAIG J.M.

Thymic alymphoplasia and congenital aleukocytosis.

Pediatrics, 1964, 33, 2, 184-192.

81.- GLANZMANN E. und RINIKER P.

Essentielle Lymphocytophtise. Ein neues Urankheitsbild an der Saüglings-pathologie.

Ann. Paediat. (BALE), 1950, 175, 1-32.

82.- GLYNN L.E. and HOLBROW E.J.

Auto-Immunity and disease.

Blackwell, EXFORD, 1965.

83.- GODEAU D. (Melle)

A propos d'un nouveau cas d'alymphocytose avec hypogammaglobulinémie du jeune enfant.

Thèse PARIS, 1965, N° 68, 57 p.

84.- GOOD R.A. and CAMPBELL B.

Relationship of bone-marrow plasmacytosis to the changes in serum gamma globulin in rheumatic fever.

Ann. J. Med., 1950, 9, 330.

85.- GOOD R.A. and GABRIELSEN A.E. (Edit.)
The thymus in immunobiology. Structure, function and role in Disease.
NEW YORK 1964. Hoeber Medical Division, HARPER & ROW.

86.- GOOD R.A. and ZAK S.J.
Disturbances in Gammaglobulin synthesis as Experiments of Nature.
Pediatrics, 1956, 18, 109 et suiv.

87.- GOWANS J.L. The fate of parental strain samll lymphocytes in F I hybrids rats.
Ann. NEW YORK Acad. Scie. 1962, 99, 432.

88.- GOWANS J.L., Mac GREGOR D.D., COWEN D.M. and FORD C.E.
Initiation of immune response by small lymphocytes.
Nature, 1962, 196, 651-655.

89.- GOWANS J.L. and Mac GREGOR D.D.
The immulogical activities of lymphocytes.
Progress in Allergy, Karger, Basel, 1965, IX, I.

90.- GRABAR P., BURTIN P. et SELIGMANN M.
Etudes immuno-électrophorétiques et immunuchimiques des agammaglobulinémies.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1958, 3, 1, 41-47.

91.- GREGOIRE C. The cultivation in the living organisms of the thymus epithelium of the Guinea-pig and rat.
Quart.J. Micr. Scie., 1958, 99, 511-515.

92.- GRUTER V.B., TRAPP A.L. and SANDER V.L.
A lymphocytosis-stimulating substance in mongoloïd plasma.
Nature (LONDON), 1965, 207, 4994, 306.

93.- GUTMANN L. and LEMLI L.
Ataxia-Telengiectasia associated with hypo gammaglobulinemia.
Archives of Neurology, CHICAGO, 1963, 8, 3, 318-327.

94.- HALL J.G. and MORRIS B.
The origin of the cells in the offerent lymph from a single lymph node.
Journal of experimental Medicine, 1965, 121, 901-910.

95.- HALPERN B.N. Editorial : Le lymphocyte, cet inconnu.

Med. et Hyg., 1965, 23, 671, 51-52.

96.- HANCOCK D.M. Auto-Immune haemolytic anemia in an infant treated t by thymectomy.

Lancet., 1963, 2, 119.

97.- HARRIS C. Ribonucleid acid synthesis in macrophages in relation to the secondary immune response in vitro.

Nature 1966, 211, 154.

97 bis.- HAZEK M. Vegetative hybridization of animals by joining of blood circulation during embryonic development.

Cah. Biol., 1953, 2, 265.

98.- HATHAWAY W.E., BRANGLE R.W., NELSON T.L. and ROECKEL I.E.

Aplastic anemia and Alymphocytosis in an infant with hypogammaglobulinemia : graft-versus-Host-reaction ?

The Jour. of Pediatrics, 1966, 68, 5, 713-721.

99.- HATHAWAY W.E., CITHENS J.H., BLACKBURN W.R., FULGINITI V. and KEMPE C.H.

Aplastic anemia, histiocytosis and erythrodermia in Immunologically deficient children : Probable human runt disease.

New England J.Med. 1965, 273, 18, 953.

100.- HAWORTH J.C., HOOGSTRATEN and TAYLOR H.

Thymic Alymphoplasia.

Arch. Dis. Child. 1967, 42, 40-54.

101.- HAYLES A.B., STICKLER G.B. and Mac KENZIE B.F.

Decrease in serum gamma-globulins (Agamma globulinemia) : report of 3 cases.

Pediatrics, 1954, 14, 449.

102.- HITZIG W.H. Taux des protéines sériques chez le nourrisson sain.

Helv. paediat. Acta, 1961, 16, 1, 4681.

103.- HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H., HUSER H.J.

Agamma globulinaemie und Alymphocystose mit schwund des lymphotischen Gewebes.

Helv. Paed. Acta. 1958, 13, 551-585.

104.- HITZIG W.H., KAY H.E.M. and COTTIER H.

Familial lymphopenia with agammaglobulinemia.

Lancet, 1965, 7404, 151-154.

105.- HITZIG W.H., WILLI, H.

Hereditäre lymphoplasmocytäre Dysgenesie : " Alymphocytose mit Agamma globulinämie ".
Schw. Med. Wochr., 1961, 91, 52, 1625.

106.- HOLLSTRÖM V.E. and HÅRD S.

A fatality from B.C.G. vaccination.

Acta Dermat-Venereol. 1953, 33, 159.

107.- HOWARD J.G. and MICHIE D.

Induction of transplantation immunity in the newborn mouse.

Transplant. Bull., 1962, 29,91.

108.- HRUSHOVETZ S.B.

Immunobiological effects of blood transfusions of fetus.

Canad. M.A.J., 1965, 92, 137.

109.- HUNTLEY Carolyne, LAFFERTY J.W., and LYERLY Anne,

Antibody deficiency Syndrom with increased Gamma - I M (Bêta 2 M) Globulins and absent gamma I A (Bêta 2 A) globulins and Gamma - 2 (G) globulins.

Pediatrics, 1963, 32, 3, 407-415.

110.- HUVOS A.G., CALI A.

Effect of thymic grafts on lymphopoiesis in RATS.

Ann. J. Pathol. 1966, 48, 4, 627-639.

111.- IMERSLUND O. and JONSEN T.

Lupus vulgaris and multiple bone lesions caused by B.C.G.

Acta Tuberc. Scand. 1954, 30, 116.

112.- ISAKOVIC K., SMITH S. and WAKSMAN B.

Specific immunologic tolerance to bovine gamma globulin in thymectomized, irradiated rats grafted with thymus from tolerant donors.

Science, 1965, 148, 1333.

113.- ISRAEL-ASSELAIN R., BURTIN D. et CHEBAT J.

Un trouble biologique nouveau : l'Agammaglobulinemie avec Bêta-2-Macro globulinémie (Un cas).

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de PARIS, 1960, 76, 13/14, 519-523.

114.- JANEWAY C.A.

Hypogamma globulinemie et Agamma globulinemie.

Centre International de l'Enfance.

Travaux et Documents IX, 1955 : " Les gammaglobulines et la Médecine des enfants " 201-210. (Résumé établi avec l'aide des Drs GITLIN, APT, CRAIG et GOOD).

Séminaire organisé fin 1954 par le Centre INTERNATIONAL de l'ENFANCE.

115.- JARKOWSKI T.L., MOHAGHEGHI H.A. and NOLTING W.S.

Vaccinia gangrenosa : report of a case with hypogamma globulinemia.

Clin. Pediat. (PHILADELPHIE) 1963, 2, 332-339.

116.- JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. et FREYCON F.

Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypogammaglobulinémie.

Arch. Franç. Péd. 1959, 16, 1, 14-34.

117.- KADOWAKI J.I., ZUELZER W.W., BROUGH A.J., THOMPSON R.I., WOOLLEY P.V., GRUBER D.

XX/XY Lymphoïd chimaerism in congenital immunological deficiency with thymic alymphoplasia.

Lancet, 1965, 2, 1152-1155.

118.- KALISS N. The Induction of the homograft reaction in the presence of immunologic enhancement of tumor homografts.

In Symposium on Mechanism of Immunological tolerance p.413.

Publ. House Czech Acad. Sci. (PRAGUE), 1962.

119.- KEIDAN S.E., Mac CARTHY K. and HAWORTH J.C.

Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gamma globulin.

Arch. Dis. Child. 1953, 28, 110.

120.- KEMPE C.H. Studies on smallpox and complication of small pox vaccination.

Pediatrics, 1960, 26, 176.

121.- KINDRED J.E.

A quantitative study of the haemopoietic organs of young adult albino rats.

Ann. J. Anat. 71, 207.

122.- KOSENOW W. und SCHUMMELFEDER M.

Allgemeiner lymphocyte,schwund (lymphophtise). Ein Beitrag Zur pathologie des Frühen Kindesalter.

Klin. Wschr., 1953, 31, 1022-29.

123.- KOZINN P.J., SIGEL M.M. and GORRIE R.

Progressive vaccinia associated with agamma globulinemia and defects in immune mechanism.

Pediatrics 1955, 16, 600-608.

124.- LAMY M., NEZELOF C.

L'hypoplasie thymique du nourrisson.

Rev. Franç. d'Etudes Cliniques et Biologiques, PARISr 1965, 10, 5, 463-468.

125.- LAPLANE R., BURTIN P., CURIONI S., HOUET C., GRAVELEAU D. et LE BALLE J.C.

Sur un cas d'agamma globulinémie atypique. Etude biologique et génétique.

Sem. des Hôpitaux de PARIS, 1962, 38, 25/5, 1485 p.281 et 1494 p.290.

126.- LENNOX E.S. et COHN M.

Antibody formation by single cells.

Science, 1959, 130, 1427.

127.- LEVEQUE B. Les déficits en immunoglobines chez l'enfant.

Semaine Hôp. PARIS (Ann. Pédiat.) 1965, 41, 2191-2197.

128.- LEVY J.P., LORTHOLARY P. et MANUS A.

Données récentes sur le rôle du thymus en Hématologie.

Revue du Praticien, PARIS, 1964, 14, 31 bis, 33-38.

129.- LINDER O.E. Induced survival of skin homografts after pretreatment of the adult recipient mice with ovarian grafts donor genotype.

In Symposium on Mechanisms of Immunological tolerance, 1962, 359.
Publ. House CZECH. Acad. SCI. PRAGUE.

130.- LOBDELL D.H. Congenital Absence of the parathyroid glands.
Archives of Pathology, 1959, Vol.67, 412-415.

131.- LORTHOLARY P. et LEVY J.P.
L'hypoplasie héréditaire du thymus avec lymphppénie.
Poumons et coeur, PARIS, 1964, 20, 8, 875-881.

132.- LOUTIT J.F. Immunological and Trophic functions of lymphocytes.
Lancet, 1962, 2, 7265n; 1106-1108.

133.- MARIE J. et ETIENNE P.
L'Agammaglobulinémie congénitale.
Annales de Pédiatrie, 1957, 33, 27, 179-190.

134.- MARIE J., BURTIN P., LEFEVRE J. et CORBIN J.L.
Agammaglobulinémies congénitales revelées par une diarrhée prolongée et d'évolution mortelle chez deux nourrissons.
Annales de Pédiatrie, 1961, 37, 183/P.19-189/P.25.

135.- MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., WATCHI J.M., ROUX Ch., SEGUIN M. et RICHARDET J.M.
Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique.
Annales de Pédiatrie, 1965, 41, N°38/39 - 8/9, 2135/P.507-2146/p.518.

136.- MARIE J., HENNEQUET A., JARLIER H., CLOUP M., WATCHI J.M. et ALLANEAU Cl.
Alymphocytose congénitale.
Greffe thymique le 28ème jour.
Ann. de Pédiatrie, 1966, 42, 68, 3060/p.804-3067/p.811.

137.- MARSHALL A.H.E., WHITE R.G.
The immological reactivity of the thymus.
Brit J. Exp. Path. 1961, 42, 379.

138.- MARTIN C.M., WHAITE J.B. and Mac CULLOUGH N.B.
Antibody protein synthesis by lymph nodes homotransplanted to a hypogamma globulinemic adult.
J. Clin. Invest. 1957, 36, 405.

139.- MATHE G., AMIEL J.L. et TRAN BA LOC.
Injections et greffes de cellules médullaires de souris D B A2 adultes à des souris C57 B16 à la naissance.
Revue f2. Etud. Clin. Biol. 1959, 4, 475.

140.- MATHE G., AMIEL J.L., BINET J.L., DAGUET G., SEMAN G. et TENENBAUM R.
Les cellules immunologiquement compétentes.
Greffe et Auto-immunité. Edit. HERMANN 1965, 61-95.

141.- MATSANIOTIS N. ALOSTOLOPOULOU E. and VLACHOS J.
Thymic Alymphocytosis ; Report of a case with normal Peyer's patches.
Pediatrics 1966, 69, 4, 576-581.

142.- MEDAWAR P.B.
Iso-antigens.
In Proc. Int. Colloq. Biological Problems of grafting.
Blackwell (LONDON), 1959, 6.

143.- METCALF D.
The thymic lymphocytosis-stimulating factor.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1958, 75, 113-119.

144.- METCALF D. The effect of thymectomy on the lymphoid tissues of the mouse.
Brit. J. Haematol.1960, 6, 324.

145.- METCALF D. "Leukaemogenesis in A K R mice".
In Ciba Foundation Symposium on Tumour viruse of Murine origin.
(Wolstenholme and O'CONNOR Edit.) LONDON, CHURCHILL, 1962, 233.

146.- MEYER J. and JENSEN K.A.
A fatal case of tuberculosis produced by B.C.G.
Amer. Rev. Tuberc. 1954, 70, 402.

147.- MICHIE D. and WOODRUFF M.F.A.
Induction of specific immunulogical tolerance of homografts in adult mice by sublethal irradiation and injection of donor type spleen cells in high dosage.
Proc. Roy. Soc. B. 1962, 150, 260.

148.- MILLER J.F.A.P.
Role of the thymus in murine Leukaemia.
Nature 1959, 183, 1069.

149.- MILLER J.F.A.P.
Immunological function of the thymus.
Lancet, 1961, 2, 748.

150.- MILLER J.F.A.P.
150 bis

1.- Role of the thymus in transplantation immunity.

Ann. NEW YORK Acad. Sc. 1962, 99, 340.

2.- Immunity and the thymus.

Lancet, 1963, 1, 43.

151.- MILLER J.F.A.P.

Thymus et "cellules immunologiquement compétentes" (lymphocytes)

Nouvelles Rev. Franç. Hématol. 1962, 2, 4, 513-516.

152.- MIYAGAWA M. Le tissu lymphoïde du cobaye bactériologiquement stérile.

Sang, 1957, 28, 698-717.

153.- MONOD J. In cellular and humoral aspects of hypersensitive states.

H.S. Lawrence Edit. Cassel and Comp. L T D, 1959, 628 (LONDRES).

154.- NEZELOF Ch., JAMMET M.L., LORTHOLARY P., LABRUNE B., LAMY M.

L'Hypoplasie héréditaire du thymus; sa place et sa responsabilité dans une observation d'aplasie lymphocytaire normoplasmocytaire et normo-globulinémique du nourrisson.

Archives Franç. de Pédiatrie, 1964, 21, 8, 897-920.

155.- O'CARA R.W., ARDS J.

Intrasplenic transplantation of neonatal thymus.

J. Nat. Can. Inst. 1961, 27, 272.

156.- OSOBA D. and MILLER J.F.A.P.

The lymphoïd tissues and immune responses of neonatally thymectomized mice bearing thymus tissue in millipore diffusion chambers.

Journal of Experimental Medicine BALTIMORE 1964. 119, I, 177-194.

157.- OSABA D. The effects of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomized mice.

J. Exp. Med. 1965, 122, 633-650.

157 bis.- PAPERMASTER B.W. and GOOD R.A.

Relative Contributions of the thymus and the bursa of Fabricius to the maturation of the lympho-reticular system and immunological potential in the chicken. . . .

Nature, 1962, 196, 838.

158.- PEARCE K.M. and PERIN PANAYAGAM M.S.

Congenital idiopathic hypogamma-globulinemia.

Arch. Dis in childh. 1957, 32, 165, 422-430.

159.- PERNOD et KERMAREC J.

Les Agammaglobulinémies et leurs manifestations respiratoires.

Presse Médicale, 1966, 74, 7, 2411-2416.

160.- PETERSON R.D.A., BLAW M. and GOOD R.A.

Ataxia-telangiectasia : a possible clinical counterpart of the animals rendered immunologically incompetent by thymectomy.

The J. of Pediatrics 1963, 63, 4, 701-703.

161.- PETERSON R.D.A., KELLY, W.D., GOOD, R.A.

Ataxia-Telangiectasia, its association with a defective thymus, immunological Deficiency disease, and Malignancy.

The Lancet 1964, 7344, 1189-1193.

162.- PETERSON R.D., COOPER M.D. et GOOD R.A.

The pathogenesis of immunologic deficiency diseases.

Amer. J. Med. 1965, 38, 4, 579-604.

163.- POLONOVSKI C., COFFIN R., FANDRE R., de FONT-REAULX P., ZITTOUN R., NAVARRO J.

Agamma globulinémie du nourrisson d'apparition biologique apparemment retardée.

Arch. Fr. de Péd. 1965, 22, I, 76-87.

164.- PORTER K.A. Graft-versus-host reactions in the rabbit.

Brit. J. Cancer 1960, 14, 66.

165.- PORTER K.A. and COOPER E.H.

Transformation of adult allogenic small lymphocytes after transfusion into newborn rats.

J. Exp. Med. 1962, 115, 997.

166.- RAMON-GUERRA A.U., QUEIROLO C.A. e TENESIO N.
Sindromo de Becegeitis grave, Moniliasis extensiva e Hipogamme globulinemia familiar.
Arch. Pediat., Urug. 1958, 29, 618-632.

167.- ROBBINS J.H.

Tissue Culture Studies of the human lymphocyte.

Science 1964, 146, 1648.

168.- ROSEN F.S., KEVY S., MERLER E., JANEWAY C., GITLIN D.

Recurrent bacterial infections and dysgamma-globulinemia : Deficiency of 7 S-gamma globulins in the presence of elevetad 19 S-gammaglobulins. Report of two cases.

Pediatrics 1961, 28, 2, 182-195.

169.- ROSEN F.S., GITLIN D. and JANEWAY C.A.

Alymphocytosis, agammaglobulinemia, homografts, and delayed hypersensitivity. Study of a case.

Lancet, 1962, 7252, 380-381.

170.- ROSEN F.S. and JANEWAY C.A.

Dangers of vaccination in lymphopenic infants (Letter to the editor)

Pediatrics, 1964, 33, 2, 310-311.

171.- ROSEN F.S., GOTOFF S.P., CRAIG J.M., RITCHIE J. and JANEWAY C.A.

Furtheroobservations on the Swiss type of agamma globulinemia (alymphocytosis). (The effect of Syngeneic bone-marrow cells).

New England J. Med., 6 Janvier 1966, 274, I, 18-21.

172.- SACREZ R., WILLARD D., BEAUVAIS P., KORN R.

Etude des troubles digestifs et respiratoires dans un cas de lymphocytophtisie du nourrisson.

Arch. Franç. de Pédiatrie, 1963, 20, 4, 401-416.

173.- SACREZ R., WILLARD D., LEVY M., MAYER S. (Mme) et BIGEL P.

Lymphophtisie d'évolution atypique.

Arch. Franç. de Pédiatrie, 1965, 22, 8, 975-986.

174.- SAINTE MARIE G. and LEBLOND C.P.

Elaboration of a model for the formation of lymphocytes in the thymic Cortex.of young adult rats.

Blood NEW YORK, 1965, 26, N°6, 765-783.

175.- SCHORN J. Uber die lymphocytophtix des Saüglings. Verhand lung der Deutschen Gesell.

Für Pathologie 1956, 40, 291-298.

176.- SCHUBERT W.K., FOWLER R., MARTIN L.W. and WEST C.D.

Homograft rejection in children with congenital immunological defects : Agamma globulinemia and Aldrich Syndrome.

Transplant. Bull. 1960, 26, 125.

177.- SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J. et Melle ROUCHON.

Vaccine généralisée mortelle avec viremie et agammaglobulinémie.

Presse Médicale, 1957, 65, 15, 319-321.

178.- SELIGMANN M. et LAMY M.

Les A-gammaglobulinémies.

E.M.C. Maladies du sang. Tome II. 13022. 1-4.

179.- SHUSTER J., HART Z., STIMSON C?W., BROUGH A.J. and POULIK M.D.

Ataxia Telangiectasia with cerebellar tumor.

Pediatrics 1966, 37, 4, 776-787.

180.- SIMONSEN M. Graft-versus-host reactions : their natural history and applicability as tools of research.

Progr. Allergy, 1962, 6, 349.

181.- SMITH R.T. Human Immoglobulins. A guide to nomenclature and clinical application.

Pediatrics 1966 ; 37, 4, 822-827.

182.- SOMERS K. (LONDON)

Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinaemia.

Arch. Bis. Childhood 1957, 32, 220-225.

183.- STEINER M.L. and PEARSON H.A.

Bone-Marrow plasmacyte values in childhood.

A morphologic correlation in development immunulogy.

The J. of Pediatrics 1966, 68, 4, 562-568.

184.- STIEHM E.R. and FUDENBERG H.H.

Serum Levels of Immune Globulins in health and disease : A survey.

Pediatrics, 1966, 37, 4 (1), 715-727.

185.- SWARTZENDRUBER D.C.

The fine structure of lymphatic tissue Germinal Centers reticular remnant after injury.

The Ann. J. of Pathology 1966; 48, 4, 613-619.

186.- SZENT-GYORGYI A., HEGYELI A. and Mac LAUGHLIN J.A.

Constituents of the thymus gland and their relation to growth, fertility, muscle and cancer.

Proc. Nat. Acad. Sci. 1962, 48, 1439.

187.- TAITZ L.S., ZARATE-SALVADOR C. and SCHWARTZ E.

Congenital absence of the parathyroid and thymus glands in an infant. (III and IV pharyngeal(pouch Syndrom)

Pediatrics 1966, 38, 3, 412-418.

188.- TENENBAUM R., SEMAN G., CHOQUET C. et LAFUMA J.

La transformation des cellules souches ganglionnaires et des lymphocytes en cellules hyperbasophiles dans la réaction du greffon contre l'hôte.

Rev. Franç. Et. Clin. Biol., Déc. 1965, 10, 10, 1071-1074.

189.- THIEFFRY S., ARTHUIS M., FARKAS-BARGETON Ed. (Mme) et LE TAN VINH

L'ataxie telangiectasie. Une observation anatomo-clinique familiale.

Ann. de Péd. 1966, 68, 50/12, 3005/P 749 - 3018/P.762.

190.- THRAP-MEYER H.

Generalized B.C.G. Infection in man, I. Clinical report.

Acta. Tuberc. Scand. 1954, 29, 273.

191.- THORBECKE G.J., GORDON H.A., WOSTMAN B., WAGNER M. and REYNIERS J.A.

Lymphoid tissue and Serum gammaglobulin in young germ free chickens.

Journal of Infections diseases, 1957, 100-101, 233-251.

192.- THORBECKE G.J. et HORLIMANN J.

Les nodules lymphoides secondaires.

N.R.F. Hemat. 1965, 5, 385.

193.- TOBLER R. und COTTIER H.

Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und Schwerer Mouiliasis. Die "essentielle lymphocytophtise" als besendere Form der Frühkindlichen Agamma globulinämie.

Helv. Paediat. Acta, 1958, 13, 4, 313-338.

194.- de VAAL O.M. and SEYNHAEVE V.

Reticular Dysgenesia.

Lancet 1959, 2, 1123-1125.

195.- VILLEMIN Paul

Alymphocytose et risque vaccinal.

Thèse PARIS, 1965,

196.- VOISIN G.A. and KINSKY R.

Protection against runting by specific treatment of newborn mice, followed by increased tolerance.

In Ciba Foundation Symposium on Transplantation. 1962, p.286. J. et A. CHURCHILL (LONDON).

197.- VOISIN G.A.

Immunulogical tolerance to living celles, homologous disease and immunological facilitation (enhancement phenomenon). A working hypothesis allowing a unified concept.

In Symposium on Mechanisms of Immunological tolerance. 1962, 435. Publ. House Czech. Acad. Sci. Prague.

198.- VOISIN C. Phénomènes particuliers concernant la tolérance immunitaire aux cellules vivantes.

In Greffe et auto immunité. HERMANN Editeur. Chaire de Médecine expérimentale du Collège de France. 113-147.

Séminaires, 1963-1964.

199.- WAKSMAN B.H., ARNASON B.G. and JANKOVIC B.D.

Role of the thymus in immune reactions in rats : III. Changes in the lymphoid organs of thymectomized rats.

J. Exp. Med., 1962, 116, 2, 187-205.

200.- WEIGLE W.O.

Suppression of induced tolerance by immunization with related antigens.

In Tolerance acquise et Tolérance naturelle à l'égard de substances antigéniques définies. C.N.R.S. PARIS, 1963, 233.

201.- WEST C.D., HONG R. et HOLLAND N.H.

Les taux d'immunoglobulines de la période néonatale à l'âge adulte dans les états d'insuffisance en immunoglobulines.

J. Clin. Invest. 1962, 41, 11, 2054-2064.

202.- WINTER C.C.B., BYLES A.B. and YOFFEY J.M.

Blood Lymphocytes in Newborn and adult.

Lancet. 1965, 2, 7419, 932-933.

203.- WISKOTT A.

Familiärer, angeborener Morbus Werlhofii

Monatschr. Kinderh. 1937, 68, 212.

204.- WHITE C.M.

Vaccina gangrenosa due to hyppogammaglobulinaemia.

Lancet., 1963, I, 969.

205.- WOLF-JURGENSEN P. et SCHWARTZ M.

Normal-Lymphocytes transfer in man.
Basophil leucocytes in delayed skin reaction.

Lancet, 1964, 7.356, 388-390.

206.- WOLFF J.A.

Wiskott-Aldrich Syndrome : Clinical, immunulogic, and pathologic observations.

The Jour. of Pediatrics, 1967, 70, 2, 221-232.

207.- YOFFEY J.M.

207 bis.- 1.- Le Lymphocyte.

Ann. Rev. Med. 1964, 15, 125-148.

2.- Lympho-myeloïd complex. $\frac{-}{N}$ Symp. de la Fond. Ciba sur l'Hématopoïèse, 1960.

208.- YONIS Z., GARTY R., CASPER J. and BENBASSAT M.

Primary hypoparathyroidism in an infant.

Am. J. of Dis. of Children. 1962, 104, 3, 307-310.

209.- YUNIS E.J., HILGARD H.R., MARTINEZ C., GOOD R.A.

Immunologic reconstitution of thymectomized mice.

J. Exp. Med. 1965, 121, 4, 607-630.

210.- ZOLLINGER R.M., LINDEM M.C., FILLER R.M., CORSON J.M., WILSON R.E.

Effect of thymectomy on skin-homograft survival in children.

The New England J. Med. 1964, 270, 14, 707-710.